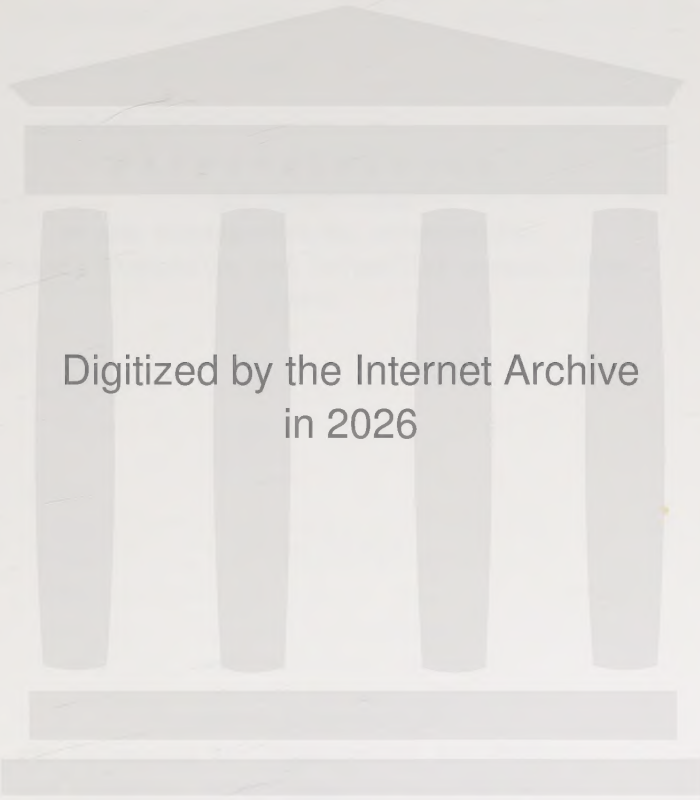


KARYOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN DEN ENDOCERVIKALEN STROMAZELLEN
FETALER, NEONATALER UND INFANTILER MENSCHLICHER UTERI

BRUNO BUSCH

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0051

Fachbereichsdekan:	Professor Dr. H. Langendorf
Referent:	Professor Dr. H.-D. Hiersche
Korreferent:	Professor Dr. V. Friedberg
Tag der mündlichen Prüfung:	26. Juni 1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN I - RUF 06132/5711



INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1. EINFÜHRUNG	1
1.1. Gestalts- und Strukturänderung des menschlichen Uterus während der Entwicklung	1
1.2. Funktionelle Morphologie des fetalen und kindlichen Uterus	2
1.3. Fragestellung	3
2. MATERIAL	4
2.1. Gruppierung des Materials	4
2.2. Aufarbeitung des Materials	6
3. METHODIK	7
3.1. Karyometrie	7
3.2. Statistik	10
4. BEFUNDE	
4.1. Darstellung der Befunde	12
4.2. Auswertung der Befunde	21
5. DISKUSSION	34
5.1. Befunde der Literatur	34
5.1.1. Stellung eigener Befunde zu denen der Literatur	34
5.1.2. Vergleich der Kurven der Drüsen- und Stromazellkerne der Cervix Uteri	36
5.1.3. Vergleich der Kurven der Drüsen- und Stromazellkerne des Corpus Uteri	37
5.1.4. Vergleich der Kerngrößen der Cervix und des Corpus Uteri	39
5.1.5. Zusammenfassung der Befunde	39
5.2. Deutung der Ergebnisse	40
5.2.1. Hormonelle Wirkung	40
5.2.2. Gewebefaktoren	43
6. ZUSAMMENFASSUNG	45
7. LITERATUR	47

1. EINFÜHRUNG

1.1. Gestalts- und Strukturänderung des menschlichen Uterus während der Entwicklung

Der menschliche Uterus unterliegt im Laufe des Lebens der Frau zahlreichen Veränderungen seiner Gestalt und histologischen Beschaffenheit. Untersuchungen über seine Form und Struktur zu verschiedenen Lebensphasen wurden von HAMPERL 1964 (42) angestellt, von HIERSCHE et al. 1970 (47) ergänzt und durch Einbeziehen fetaler Uteri erweitert. Dabei zeigte sich eine positive Allometrie (schnelleres Organwachstum als Körperwachstum) ab dem 6. Fetalmonat bis zur Geburt (47, 89). Ihr folgt eine postpartale Größenabnahme des Organs, besonders des cervikalen Anteils (37, 47), trotz Längenwachstum des Körpers. Vom 1. bis 7. Lebensjahr sistiert das Uteruswachstum; um das 8. Lebensjahr setzt ein erneutes, jetzt negativ allometrisches Wachstum ein (47).

Weiterführende Studien der funktionellen Morphologie des fetalen und kindlichen cervikalen Drüsengeldes im Uterus (46), des Endometrium Corporis Uteri (99), des fetalen und infantilen endometrialen Stroma (48), sowie eine histochemische Studie am Endometrium in den gleichen Lebensphasen (61) und karyometrische Untersuchungen am cervikalen Drüsengeld (54) lassen trotz unterschiedlicher Methodik einen deutlichen Aktivitätsanstieg in diesen Organbezirken des Uterus ab dem 6. bis 8. Lunarmonat mit praepartalem Gipfel und postpartalem Abfall erkennen. Eine erneute, statistisch gesicherte Größenzunahme der Zellkerne in der Praemenarche, entsprechend dem negativen allometrischen Uteruswachstum und dem erneuten mäßigen Ansteigen der Kurve der endometrialen Stromazellkerne, konnte weder an den cervikalen

Drüsenzellen noch am endometrialen Stroma mit statistischer Sicherheit festgestellt werden.

1.2. Funktionelle Morphologie des fetalen und kindlichen Uterus

Eine besondere Stellung im Uteruswachstum nimmt die Cervix aufgrund besonderer Epithelverhältnisse und eines gegenüber dem Fundus praenatal stärkeren Größenwachstums ein (12, 42, 69, 90, 93). So unterliegt die Cervix während der Fetalzeit, Neonatalperiode und Kindheit erheblichen morphologischen Veränderungen (46, 55). Bis zum 7. Fetalmonat besteht die Auskleidung des Cervikalkanals aus einschichtigem bis mehrreihigem, kubischem Epithel. Danach soll das Epithel einschichtig zylindrisch werden (37). Postpartum wird eine Schleimhautatrophie mit erneutem Auftreten kubischer Zellen, sogar eine echte Desquamation des Endometrium Cervicis (80) und Diapedeseblutung (55), beschrieben. Weiterhin liegt im Bereich des äußeren Muttermundes der Übergang zwischen Ekto- und Endocervix (4, 41, 69, 93). Die Schwierigkeit einer näheren Charakterisierung dieser Übergangszone zwischen dem geschichteten Plattenepithel der Ektocervix und dem Zylinderepithel der Endocervix äußert sich in einer Vielfalt von Bezeichnungen wie: transitional zone oder Umwandlungszone (35, 50, 91), squamocolumnar junction (13, 86), Grenzzone (70), gemischte Schleimhaut, Adaptions- oder Anpassungsschleimhaut, dritte Schleimhaut etc. (4, 91, 93). Änderungen des histologischen Bildes wie möglicherweise hormonabhängige Entstehung und Rückbildung von Erosionen bzw. Pseudoerosionen (41) Neugeborener, Kleinkinder als auch junger Mädchen und Schwangerer (42, 69, 70) sowie Epithelverschiebungen in Form von Ektopie und Entopie (4, 36, 42, 72, 73, 93) sind häufig und deuten auf zeitabhängige, unterschiedliche Aktivitäten hin. Ob auch das Stroma

zeitlichen Strukturveränderungen unterliegt, ist nicht bekannt. Es leitet sich ebenso wie die Schleimhaut von Corpus und Cervix (46, 49, 101, 102) von den Müllerschen Gängen, genauer von der das Müllersche Epithel umgebenden Mesenchymhülle ab (56, 74, 94). Beim Eindringen des Müllerschen Epithels in das Mesenchym der Urogenitalfalten verändert diese Mesenchymhülle ihre Struktur und differenziert sich in eine äußere, Muskulatur bildende und eine innere, zellreiche Faserschicht, aus der das Stroma entsteht (62, 63).

1.3. Fragestellung

Untersuchungen über eine altersabhängige, unterschiedliche Aktivität auch der endocervikalen Stromazellen liegen bisher nicht vor. Es ist daher Aufgabe dieser Arbeit, durch karyometrische Studien festzustellen, ob und in welchem Umfang ein unterschiedliches Größenwachstum der cervikalen Stromazellkerne während des fetalen, neonatalen und infantilen Lebens besteht.

- Gruppe III 41 - 45 cm Körperlänge; um den 9.
Fetalmonat.
- Gruppe IV 46 - 50 cm Körperlänge; um den 10.
Fetalmonat.

In der Gruppe V wurden Feten mit einer Körperlänge von mehr als 50 cm zusammengefaßt. Sie können als sicher reif angesehen werden (48, 54, 83).

Postnatal findet eine makroskopisch und mikroskopisch erkennbare Umbildung des Uterus statt. Eine ab dem VII Lunarmonat einsetzende Sekretbildung der Cervixdrüsen sistiert in der Neugeborenenperiode (46). Die Rugae Cervicis und die Cervixschleimhaut zeigen vom 3. Lebenstag an regressive Veränderungen (46, 48, 54, 99), die bis zum Ende der 3. Lebenswoche abgeschlossen sind.

Die Gruppe VI erfaßt daher Reifgeborene vom 3. bis 21. Lebenstag.

Der nun folgenden Ruheperiode in der Entwicklung des Genitale (79) werden die Uteri von Säuglingen und Kindern vom 22. Lebenstag bis zum 7. Lebensjahr in 3 Gruppen zugeordnet.

- Gruppe VII Reifgeborene vom 22. Tag bis zum
6. Monat.
- Gruppe VIII Kinder vom 6. bis zum 12. Monat.
- Gruppe IX Kinder im Alter von 1 bis 7 Jahren.

Nach dem Einsetzen der Oophorarche zwischen dem und 9. Lebensjahr (8) mit ansteigendem Östrogentiter um etwa das zehnfache ab dem 8. Lebensjahr (29) setzt eine erneute Differenzierung des Uterus ein (48, 54, 65, 99). Diese Phase bis zur beginnenden Menarche wird in der Gruppe X erfaßt.

- Gruppe X Kinder im Alter von 8 bis 10 Jahren.

2.2. Aufarbeitung des Materials

Voraussetzung jeder Biometrie ist die gleichartige präparative Behandlung der Gewebeproben (6, 31, 103, 104). Von entscheidender Bedeutung hierbei sind Fixierungsmittel, Fixierungsdauer, Temperatur und Art der Gewebeanfärbung. Aufgrund eingehender karyometrischer Untersuchungen (105, 104) ergab sich, daß Formalin die konstanteste, von Temperatur und postmortalem Fixierungsbeginn kaum beeinflussbare Kernschrumpfung aufweist. Um eine einheitliche Fixierung zu ermöglichen, wurde das Material sofort nach der Präparation in 10%-iges Formalin gelegt und die histologischen Schnitte nach gleichbleibender Fixierungsdauer und Paraffineinbettung mit Haematoxylin-Eosin eingefärbt (48, 54, 99). Eine mögliche Fehlerquelle der Kernmessung ist das Vorhandensein von Kernkalotten (48, 54, 99). Man versteht darunter, daß die Kerne nicht immer in ihrem größten Durchmesser geschnitten und somit auch gemessen werden. Durch Anfertigen von 50 μ großen Dickschnitten und Messen in Schichtmitte kann so der jeweils durch Regulierung mit der Mikrometerschraube individuell erreichbare größte Kernumfang erfaßt werden (48, 112 et al. 1970.

3. METHODIK

3.1. Karyometrie

Die Messung von Kerngrößen kann direkt oder indirekt durchgeführt werden (46, 84). Bei der direkten Methode wird der Kern an zwei senkrecht zueinander stehenden Durchmessern mit einem geeichten Okularmikrometer vermessen und das Volumen nach der Formel $V = \frac{4}{3} \pi r^3$ bei kugeligen, bzw. $V = \frac{4}{3} \pi a b^2$ bei elliptischen Kernen berechnet. Eine größere Messgenauigkeit bei dem Formenreichtum biologischer Partikel erlaubt die indirekte Karyometrie. Hierbei wird der größte Kernumfang auf einer Mikrophotographie oder nach Projektion und Nachzeichnen auf einer Unterlage mit dem Polarplanimeter umfahren und aus dem Umfang die Kerngröße ermittelt. Die Nachteile beider Methoden liegen in der Schwierigkeit der Erfassung auch unregelmäßig geformter Partikel und in der Auswertung eines größeren Materials.

In dieser Arbeit erfolgt die Kerngrößenbestimmung nach einer modifizierten indirekten Methode. Damit die Untersuchungen an jeweils gleicher Zone der

... zogen und die der Basalmembran unmittelbar anliegenden Zellkerne des Stroma in einem ... von etwa 1 mm ober- und unterhalb der Ver-

Rechenoperationen (43, 44, 45, 84), wie sie an anorganischen Partikeln nötig ist (96), kann bei den nur unwesentlich von der Kugelform bzw. einem Rotationsellipsoid abweichenden biologischen Partikeln verzichtet werden (6).

Die Bestimmung des Kerndurchmessers erfolgte mit dem halbautomatischen Teilchengrößenanalysator der Firma Carl ZEISS. Das Gerät wurde zur Größenbestimmung anorganischer Partikel von ENDTER und GEHBAUER 1956 entwickelt und hat sich in den letzten Jahren auch bei karyometrischen Untersuchungen bewährt. Die Meßgenauigkeit entspricht der der Planimetrie (46, 96). Das halbautomatische Gerät besteht aus einer Irisblende, deren Durchmesser kontinuierlich zwischen den Grenzen 1,2 mm und 27,71 mm variiert werden kann. Von einer unter der Irisblende befindlichen Lichtquelle wird ein kreisrunder Lichtfleck auf eine eben liegende Plexiglasscheibe geworfen. Auf der Scheibe kann ein transparentes Blatt mit den gezeichneten Kernumfängen so verschoben werden, daß der jeweils neu einzustellende Lichtfleck die zu bestimmende Kernfläche in etwa überdeckt. Überstehende Partien der Kernfläche werden an anderer Stelle durch überstehende Partien des Lichtfleckes ausgeglichen. Nach der Einstellung kann über einen Fußschalter ein Zählwerk bedient werden. Das Gerät ordnet die Größe der abgetasteten Kernfläche einem bestimmten Meßbereich zu und registriert die Kernmessung. Um Doppelmessungen zu vermeiden, werden die Kerne bei der Registrierung automatisch gelocht. Da für die gegebene Fragestellung ein Vergleich relativer Größen ausreichend ist, konnten bei der Messung die bei der gewählten Vergrößerung vom Teilchengrößenanalysator direkt gelieferten Nennwerte (Konius-Werte, PGZ-Werte) benutzt werden.

Die Größen sind zu sehr von Zufallsfaktoren bei der Vorbehandlung des Materials abhängig und nur von begrenzter Aussagekraft (6). Ebenso können

individuelle Meßfehler nach entsprechender Ein-
arbeitung und Durchführung der Untersuchungen durch
eine Person mit nur einem Gerät soweit vermieden
werden, daß statistische Aussagen über die Zell-
aktivität durch karyometrische Befunde bei einheit-
lichem Material, gleichbleibender Fixierung und
Aufarbeitung möglich und erlaubt sind (6, 32, 48,
100). Selbst bei länglichen und unregelmäßigen Par-
tikeln kann ein dem mittleren Querschnitt entsprechen-
der Durchmesser mittels der Irisblende gut bestimmt
werden (6, 96).

Das TGZ-Gerät erlaubt Messungen von Einzel- als auch
von Summenwerten mit linear oder exponentiell fort-
schreitender Distanzbreite. In dieser Arbeit wurden
die Kerngrößen als Einzelwerte mit äquidistanter
Schrittbreite erfaßt und zur Darstellung im Wahr-
scheinlichkeitsnetz in Summenwerte umgerechnet. Diese
Darstellung ermöglicht eine sofortige Abschätzung
von Mittelwert, Standardabweichung und Normalität.
Verlaufen die Summenkurven im wesentlichen als Ge-
raden, so kann eine log. Normalverteilung der Kolle-
ktive angenommen werden (6, 16). Abknickungen in der
Summenprozent-Häufigkeitskurve bedeuten Vorhandensein
von Mischkollektiven. Geringe Steilheit der Kurve
deutet auf größere Streuung hin (16). Der Mittel-
wert der Kerndurchmesser läßt sich im Falle der
Normalverteilung mit ausreichender Genauigkeit aus
dem Wahrscheinlichkeitsnetz ablesen. Er entspricht
dem Abszissenwert, über dem die Summenprozentkurve
die 50% Ordinate schneidet (6). Die entsprechenden
Werte der Abszisse zwischen der 5% und der 95%
Ordinate (sog. $T / 90$ - Spannung nach DAEVESKA und
BECKEL) geben die Kerngrößen ohne die möglicherweise
falschen Extremwerte an (16).

4.2. Statistik

Die gewonnenen Daten wurden gruppenweise erfaßt und nach Umrechnung im Wahrscheinlichkeitsnetz dargestellt (Abb. 1 - 6). Weiterhin wurden folgende statistische Größen ermittelt und Tests durchgeführt:

1. Kernklassenmittelwert
2. Standardabweichung des Kernklassenmittelwertes
3. Einfache Varianzanalyse (19, 88)
4. Tukey-Test (88)

Dabei lagen folgende Formeln für die statistische Auswertung der Befunde zugrunde:

1. Mittelwert der Einzelwerte $\bar{x}$ bzw. Gruppenmittelwert $\bar{X}$. (n = Anzahl der Kerne, $\bar{x}_i$ entspricht x_i)

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

2. Varianz der Einzelwerte s_x^2 bzw. der Gruppen S_X^2 .

$$s_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Standardabweichung der Einzelwerte s_x bzw. der Gruppen S_X

$$s_x = \sqrt{s_x^2}$$

4. Standardabweichung des Mittelwertes $\overline{s_X}$ der Einzelwerte bzw. der Gruppenmittelwerte $S_{\overline{X}}$.

$$\overline{s_X} = \frac{s_X}{\sqrt{r}}$$

Zur Erkennung möglicher Unterschiede zwischen den Gruppen wurde eine einfache Varianzanalyse durchgeführt. Zum besseren Vergleich mit früheren Arbeiten wurde das System, bestehend aus 11 Gruppen mit jeweils 400 Messungen an 5 Individuen, beibehalten. Jeder Gruppenmittelwert $\overline{X}$ setzt sich somit aus 5 Mittelwerten $\overline{x}$ der Individuen zusammen. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten $\overline{X}$ wurde mit dem Test nach TUKEY (studentisierter Extrembereich für die geringst mögliche Differenz zweier unterscheidbarer Mittelwerte) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% durchgeführt. Da eine gesteigerte zelluläre Aktivität sich nicht nur in einer Zunahme des Kernvolumens äußern soll, sondern auch in einer Zunahme der Kernvariabilität, wurde für jede Gruppe einzeln eine Varianzanalyse durchgeführt (19, 99, 88), mit der Hypothese, daß die intraindividuelle Varianz bei starker Variabilität etwa gleich groß ist wie die interindividuelle. Die Programme für die Datenverarbeitung stellte das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz zur V

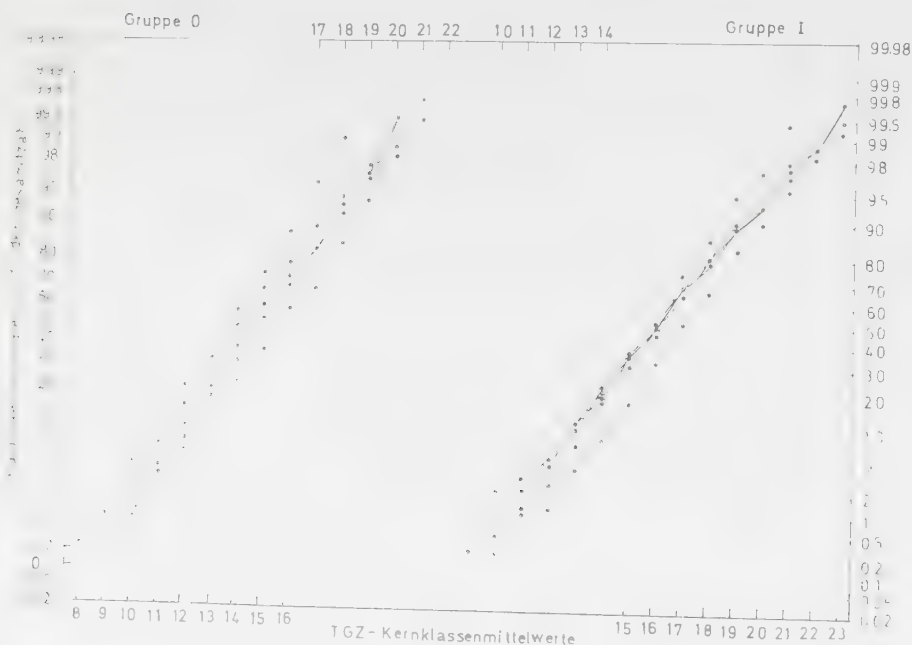
— , ,

Tab. 2 : Verteilungswerte der TGZ-kernklassen der
cervikalen Stromazellkerne von jeweils
fünf Individuen der Gruppen VI - X.
Abszisse: TGZ-Kernklassen in NE.
Ordinate: Gruppen und Individuen.

TGZ-Wert		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
VI	1								1	6	9	24	44	48	51	66	62	42	28	12	3	2	1	1	
	2							2	4	16	25	37	44	47	57	47	41	36	24	14	5	1			
	3							4	15	23	36	46	49	59	63	45	30	13	12	3	2				
	4						1	5	7	11	23	48	52	81	71	52	29	15	4	1					
	5						1	1	6	8	21	37	41	56	59	40	49	40	19	12	5	3	2		
VII	1						3	5	17	31	71	79	64	50	32	25	11	9	2	1					
	2						1	5	15	27	54	83	83	57	42	27	4	2							
	3							3	6	20	38	39	52	64	65	42	37	26	16	3	1	1			
	4						2	15	33	53	75	78	61	42	28	9	3	1							
	5						1	3	10	14	30	40	59	62	62	49	28	25	7	6	4				
VIII	1																								
	2						1	8	13	36	61	87	96	61	26	8	2	1							
	3						1	8	24	54	76	81	55	56	26	14	3	1	1						
	4							8	30	57	86	88	69	38	13	7	3								
	5							8	16	42	57	68	83	61	41	21	1	1	1						
IX	1																								
	2						1	3	19	42	58	92	78	58	28	14	3	3	1						
	3								3	18	48	65	82	75	55	31	13	7	3						
	4								2	8	25	36	81	80	65	48	20	21	12	2					
	5						1	5	14	36	41	65	88	63	52	21	9	3	2						
X	1																								
	2						2	3	9	32	43	65	81	69	52	27	14	2	1						
	3						1		3	8	20	36	62	61	78	54	45	19	8	4	1				
	4						3	18	34	56	79	85	61	35	22	4	2	1							
	5						1	4	16	34	52	56	79	67	48	30	10	3							

Aus den gewonnenen Daten wurden die Summenprozent-
häufigkeiten errechnet, welche als Summenkurven in
Wahrscheinlichkeitsnetz dargestellt werden. Zwei
Gruppen mit je fünf Individuen
bildung zusammengefaßt. Die Beschreibung der Befunde
erfolgt für jede Gruppe resondert.

Gruppe O: Die im Wahrscheinlichkeitsnetz dargestellten Summenkurven (Abb 1) der fünf Individuen liegen etwas gestreut. Sie verlaufen im wesentlichen als Geraden. Abknickungen der Kurven liegen außerhalb der 5% bzw. der 95% Ordinate. Eine Normalverteilung der Werte ist somit gegeben. Der Gruppenmittelwert beträgt $15,15 \pm 2,297$ NE.



der individuellen Kerndurchmesser der cervikalen Stromazellen der 15 Summenkurven im Wahrscheinlichkeitsnetz (TGZ-Kernklassenmittelwerte).
Ordinate: Häufigkeitssummen in % der Gesamtzahl.

Gruppe I : Die Summenkurven dieser Gruppe rücken enger zusammen. Die mittleren Kerngrößen der einzelnen Individuen liegen dichter beisammen als in der Gruppe O. Normalverteilung ist gegeben.

Der Gruppenmittelwert beträgt: $10,618 \pm 2,306$ NE.

Gruppe II : Die Summenkurven der Individuen dieser Gruppe lassen stärkere Schwankungen erkennen. Sie verlaufen, verglichen mit anderen Gruppen, weniger linear. Die Streuung zwischen den Individuen ist wesentlich geringer als zwischen ihnen ($F = 196,5$ s. Tab. 5).

Der Gruppenmittelwert beträgt: $15,010 \pm 2,086$ NE.

Gruppe III: Die Summenkurven der einzelnen Individuen dieser Gruppe zeigen stärkere Streuungen. Die Kernvariabilität ist hier deutlich größer, d.h. die Streuung zwischen den Individuen unterscheidet sich von der innerhalb derselben nicht mehr so deutlich wie in Gruppe II, ist aber noch signifikant ($F = 71,4$ s. Tab. 6). Die Kerngrößenzunahme gegenüber Gruppe II ist deutlich.

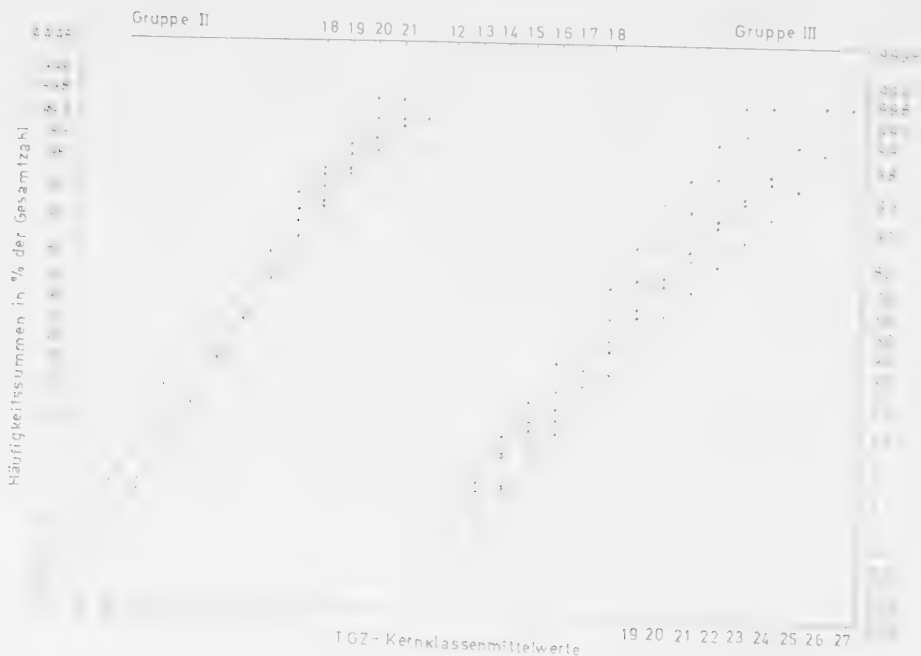
Der Gruppenmittelwert beträgt: $18,744 \pm 2,663$ NE.

Gruppe IV : In dieser Gruppe liegt die Kurvenschar etwas dichter als in der vorhergehenden Gruppe. Die Varianz erreicht den größten Wert. Die Varianzen zwischen und innerhalb der Individuen differieren auch hier noch signifikant ($F = 45,6$ s. Tab. 7). Gegenüber der Gruppe III liegt eine deutliche Kerngrößenzunahme vor.

Der Gruppenmittelwert beträgt : $21,688 \pm 2,797$ NE.

Gruppe V : In dieser Gruppe liegen die Kurven dicht beieinander, jedoch zeigen sie einen weniger geradlinigen Verlauf. Der Unterschied der

1 : Die Kurvenschar dieser Gruppe rückt wieder etwas auseinander. Die Varianzen zwischen und innerhalb der Individuen ergeben einen Quotienten von $F = 55,8$ s. Tab. 9 . Die Varianz der Gruppe und die mittlere Korngröße nehmen leicht ab. Der Gruppenmittelwert beträgt: $21,716 \pm 2,652$ NE.



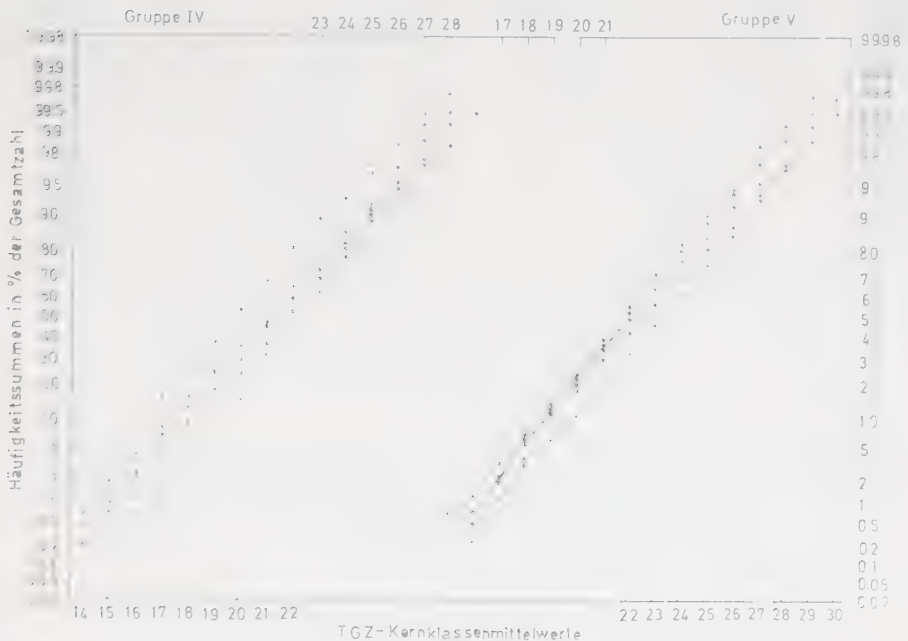
2 : Diese Kurvenschar der Individuen normierten Kernklassenmittelwerte der Gr. II und III

als Summenkurven im Wahrscheinlichkeitsnetz.

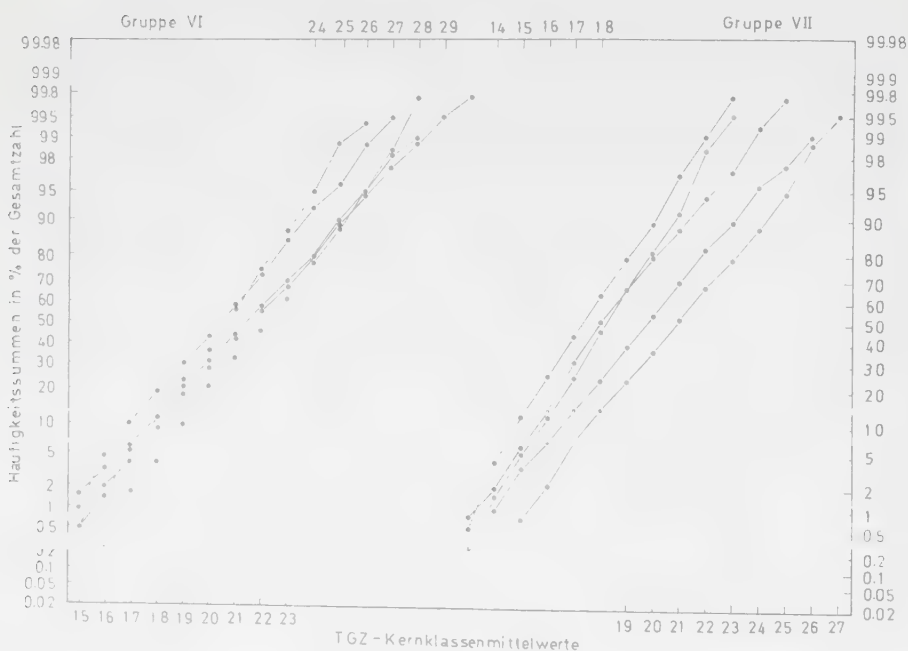
Abszisse: TGZ-Kernklassenwerte in NE.

Ordinate: Häufigkeitssummen in % der Gesamtzahl.

Gruppe VII: Die Kurven dieser Gruppe sind gestreut, im Verlauf unregelmäßig. Die Varianzen innerhalb und zwischen den Individuen zeigen große Unterschiede ($F = 150,9$ s. Tab. 10). Die Gruppenvarianz verringert sich etwas, die mittlere Kerngröße dagegen deutlich.
Der Gruppenmittelwert beträgt: $19,356 \pm 2,594$ NE.



Gruppe VIII: Der Kurvenverlauf dieser Gruppe ist gleichmäßiger und weniger gestreut. Der Unterschied der Varianzen zwischen und innerhalb der Individuen nimmt deutlich ab. Ebenso nimmt die Varianz innerhalb der Gruppe einen deutlich kleineren Wert an (MAQ Tab. 11 verglichen mit MAQ Tab. 3 - 10). Der Gruppenmittelwert beträgt: $17,283 \pm 2,106$ NE.



der individuellen Kerndurchmesser : r cervicalen Stromazellen der Gruppen II als Stufenkurven in Wahrscheinlichkeits-

-TGZ-Klassenwerte in III.
Häufigkeitssummen in % der Gesamtzahl.

Gruppe IX : Auch hier liegt eine Vereinheitlichung der Kurvenschar vor. Die Varianzen der Individuen differieren. Auffällig ist eine erneut einsetzende Größenzunahme der Kerne. Die Varianz der Gruppe ist wenig verändert.

Der Gruppenmittelwert beträgt: $17,74 \pm 2,10$ μ .

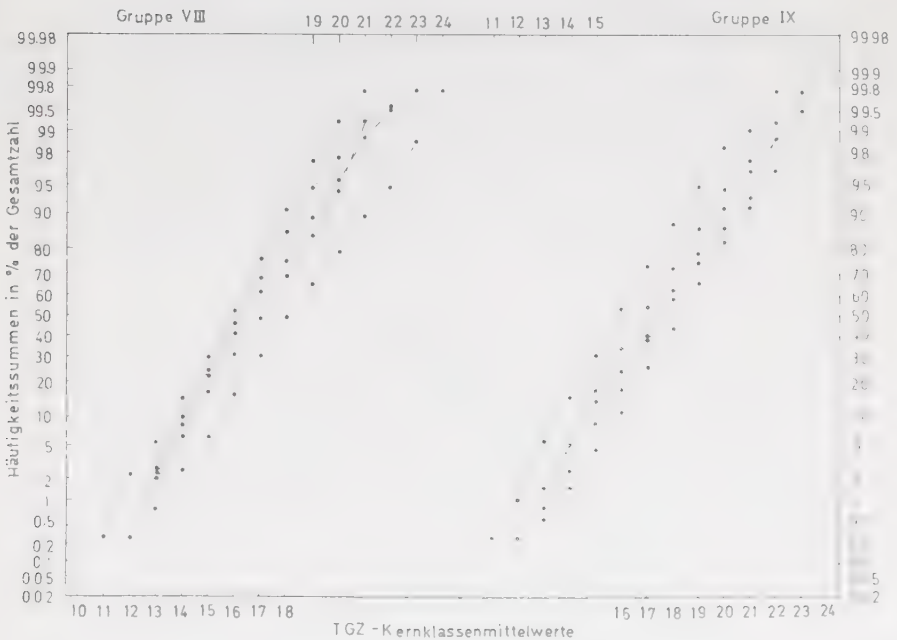
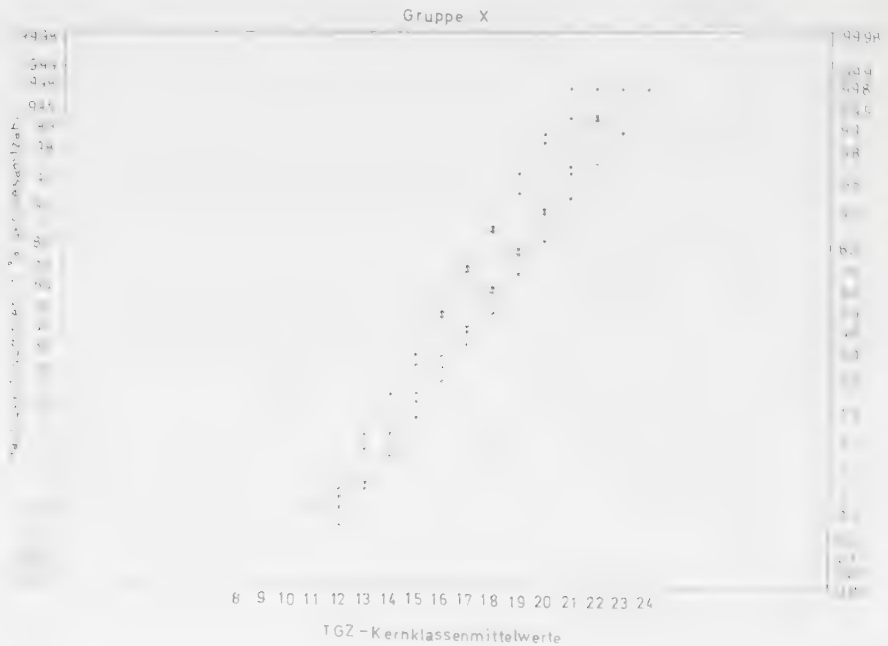


Abb. 5 : Darstellung der individuellen Kerndurchmesser der cervikalen Stromazellen der Gruppen VIII und IX als Summenkurven im Wahrscheinlichkeitsnetz.

Gruppe X: Die Kurven der Individuen in der Gruppe X sind recht einheitlich. Die Varianzen der Individuen differieren. Eine weitere Kerngrößenzunahme ist nicht festzustellen. Die Varianz der Gruppe ist unverändert.
Der Gruppenmittelwert beträgt: $17,551 \pm 2,139$ NE.



Kernklassen-
mittelwerte in
Gruppe X

TGZ-Kernklassenmittelwerte in
Gruppe X

TGZ-Kernklassenmittelwerte in
Gruppe X

Da sich in den im folgenden dargestellten Tabellen der Einzelvarianzanalysen jeweils hochsignifikante Unterschiede zwischen den Individuen ergeben haben, darf angenommen werden, daß sie im strengen Sinne nicht der gleichen Grundgesamtheit entstammen. Die Berechtigung, sie trotzdem zu Gruppen zusammenzufassen, leitet sich aus den auf S. 4 und 5 dargestellten klinischen Gesichtspunkten ab. Zur besseren Vergleichbarkeit mit früheren Arbeiten wurden die gleiche Gruppeneinteilung und gleiche Auswertungsverfahren beibehalten.

Anhand der Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz ist ersichtlich, daß alle Summenkurven weitgehend als Geraden verlaufen. Stärkere Abknickungen liegen außerhalb der 5 % bzw. der 95 % Ordinate. Eine Normalverteilung kann somit für alle Individuen angenommen werden.

4.2. Auswertung der Befunde

Es folgt die Auswertung der Befunde und die Zusammenstellung der Ergebnisse in Tabellen nach den Gruppen geordnet. Berechnet wurden Mittelwert, Varianz, Standardabweichung der Einzelwerte sowie die Standardabweichung der Mittelwerte der Individuen und Gruppen. Ebenfalls wurden die Sondenlänge der jeweiligen Uteri (SL) und die Körperlänge der Individuen (KL) in die Tabelle aufgenommen. Kleine Buchstaben bezeichnen die Werte der Individuen, große Buchstaben die der Gruppen.

Die Tabellen sind folgendermaßen aufgebaut:

1. Parameter der Individuen
($\bar{x}$; s_x^2 ; s_x ; $s_{\bar{x}}$; KL ; SL)
2. Parameter der Gruppe
2

3. Varianzanalyse (FG ; SAQ ; MAQ ; F)

Im einzelnen bedeutet:

$\bar{x}$	=	Kernklassenmittelwert
s_x^2	=	Varianz
s_x	=	Standardabweichung der Einzelwerte
$s_{\bar{x}}$	=	Standardabweichung der Mittelwerte
KL	=	Körperlänge oder Scheitel-Fersenlänge
SL	=	Sondenlänge der Uteri
FG	=	Freiheitsgrade
SAQ	=	Summe der Abweichungsquadrate
MAQ	=	Mittlere Abweichungsquadrate
F	=	Prüfgröße

Tab. 3: Ergebnisse der Kernmessung an fünf fetalen Uteri mit einer Sondenlänge von 0,6 - 0,8 cm bei einer Scheitel-Fersenlänge der Feten von 24,0 bis 26,0 cm (vor und um den 6. Fetalmonat; Gruppe O).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}^2$	$s_{\bar{x}}$	$s_{\bar{x}}$	KL	SL
1)	14,292	3,400	1,844	0,092	26,0	0,7
2)	15,215	4,785	2,187	0,109	24,0	0,6
3)	14,570	6,035	2,456	0,122	28,0	0,8
4)	15,467	4,505	2,122	0,106	24,0	0,6
5)	16,205	5,421	2,328	0,116	26,0	0,8
2. $\bar{x}$	$s_{\bar{x}}^2$	$s_{\bar{x}}$	$s_{\bar{x}}$	KL	SL	
15,150	5,278	2,297	0,051	24 - 26	0,6 - 0,8	
3. Art der Varianz	FG	SAQ	MAQ			
Innerhalb	1995	9635,100	4,829			
Zwischen	4	915,900	228,975			
Gesamt	1999	10551,000				
	$F = 47,710$	$P > 0,01$				

Tab. 4 : Zusammenfassung der Ergebnisse der Kernmessung an fünf Präparaten fetaler Uteri der Gruppe I mit einer Sondenlänge von 1,3 - 1,9 cm bei einer Scheitel-Fersenlänge von 32 - 35 cm (um den 7. Fetalmonat).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	
1)	16,552	5,880	2,426	0,121		
2)	16,072	4,698	2,167	0,108		
3)	17,487	5,137	2,266	0,113		
4)	16,392	6,429	2,535	0,126		
5)	16,585	5,501	2,345	0,117		
2.	$\bar{X}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	
	16,618	5,741	2,396	0,053	32 - 35	
3. Art der Varianz	FG		SAQ			
Innerhalb	1995		11034,230			
Zwischen	4		443,930			
Gesamt	1999		11478,160			
			P > 0,01			

Tab. 5 : Untersuchungsergebnisse der Kernmessungen an fünf Präparaten fetaler Uteri mit einer Sondenlänge von 38 - 40 cm (Gruppe II, um den 3. Monat)

1. Fall Nr.	$\bar{x}$				
1)	15,385				
2)	14,070				
3)	15,390				
4)	15,415				
5)	14,792				

Tab. 6 : Ergebnisse der Kernmessung an fünf fetalen Uteri mit einer Sondenlänge von 2,2 - 2,7 cm bei einer Scheitel-Fersenlänge der Feten von 41 - 45 cm (Gruppe III, um den 9. Lunarmonat).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SL
1)	18,137	5,221	2,285	0,114	45,0	2,6
2)	19,190	6,184	2,486	0,124	41,0	2,2
3)	20,142	8,257	2,873	0,143	45,0	2,7
4)	17,305	4,467	2,089	0,104	45,0	2,7
5)	18,385	7,059	2,656	0,132	42,0	2,5
2.	$\bar{X}$	S_X^2	S_X	$S_{\bar{X}}$	KL	SL
	18,744	7,095	2,663	0,059	41 - 45	2,2 - 2,7
3. Art der Varianz	FG		SAQ		MAQ	
innerhalb	1995		12405,300		6,218	
zwischen	4		1777,330		444,407	
Gesamt	1999		14182,930			

Tab. 7 : Ergebnisse der Kernmessung an fünf fetalen Uteruspräparaten mit einer Sondenlänge von 2,2 - 3,6 cm bei einer Scheitel-Fersenlänge von 46 - 50 cm (Gruppe IV, vor und um den 10. Lunarmonat).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SL
1)	22,720	5,520	2,349	0,117	47,0	3,4
2)	20,277	7,553	2,711	0,135	50,0	3,1
3)	22,142	6,929	2,632	0,131	49,0	3,6
4)	21,145	7,316	2,804	0,140	48,0	3,2
5)	21,255	8,179	2,859	0,142	46,0	3,3
2.	$\bar{X}$	S_X^2	S_X	$S_{\bar{X}}$	KL	SL
	21,508	7,698	2,774	0,112	46 - 50	3,1 - 3,6
3. Art der Varianz	FG		SAQ		MAQ	
innerhalb	1995		14304,100		7,169	
zwischen	4		1550,320		334,503	
Gesamt	1999		15854,420			

Tab. 8: Ergebnisse der Kernmessung an fünf Präparaten fetaler Uteri mit einer Sondenlänge von 3,5 - 4,2 cm bei einer Scheitel-Fersenlänge von 51 - 54 cm (Gruppe V, sicher reife Feten).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SI
1)	22,580	7,793	2,791	0,139	51,0	3,6
2)	23,607	7,457	2,730	0,136	51,0	4,2
3)	22,965	8,374	2,893	0,144	54,0	4,1
4)	22,327	6,251	2,500	0,125	51,0	3,5
5)	22,472	5,548	2,355	0,117	53,0	3,6

2.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SL
----	-----------	---------	-------	---------------	----	----

3. Art der Varianz	FG	SAQ	MAQ
Innerhalb	1995	14134,500	7,084
Zwischen	4	459,000	114,750
Gesamt	1999	14593,500	

F = 1,1, > 0,01

Tab. 9: Ergebnisse der Kernmessung an Präparaten von fünf Uteri Reifgeborener im Alter von 5 - 12 Tagen (Gruppe VI).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SI
1)	22,642	6,004	2,450	0,122	53,0	3,4
3)	20,867	3,676	2,523	0,129	49,0	2,7
5)	22,092	7,693	2,773	0,138	54,0	3,1

2.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SI
----	-----------	---------	-------	---------------	----	----

Art der Varianz	FG	SAQ	MAQ
Innerhalb	1995	13170,140	6,60
Zwischen	4	842,250	236,062
Gesamt	1999	14012,390	

F = 33,565, > 0,01

Tab. 10: Ergebnisse der Kernmessung an fünf Präparaten von Uteri 22 Tage bis 6 Monate alter Reifgeborener (Gruppe VII).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SL
1)				0,113	57,0	2,4
2)	18,712	3,739	1,933	0,096	61,0	2,9
3)	21,337	6,504	2,550	0,127	57,0	2,6
4)	17,840	4,009	2,002	0,100	72,0	2,4
5)	20,207	6,515	2,552	0,127	55,0	2,5
2.	$\bar{X}$	S_X^2	S_X	$S_{\bar{X}}$	KL	SL
	19,356	6,733	2,594	0,058	55 - 72	2,4 - 2,9
3.	Art der Varianz		FG	SAQ	MAQ	
	innerhalb		1995	10333,600	5,179	
	zwischen		4	3126,930	781,732	
	Gesamt		1999	13460,530		
					> 0,01	

Tab. 11: Ergebnisse der Kernmessung an fünf Uteruspräparaten von Kleinkindern im Alter von 7 bis 9 Monaten (Gruppe VIII).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SL
1)	16,337	3,051	1,746	0,087	68,0	2,3
2)	17,090	3,890	1,973	0,098	66,0	2,2
3)	16,750	3,100	1,760	0,088	73,0	2,2
4)	17,522	3,334	1,958	0,097	68,0	2,4
5)	18,717	5,000	2,236	0,111	67,0	2,4
2.	$\bar{X}$	S_X^2	S_X	$S_{\bar{X}}$	KL	SL
	17,282	4,435	2,106	0,047	66 - 73	2,2 - 2,4
3.	Art der Varianz		FG	SAQ	MAQ	
	innerhalb		1995	7534,080	3,776	
	zwischen		4	1332,160	333,045	
	Gesamt		1999	8866,240		
			F = 33,16923	F > 0,01		

Tab. 12: Ergebnisse der Kernmessung an fünf Präparaten
kindlicher Uteri im Alter von 1 bis 4 Jahren
(Gruppe IX).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SL
1)	16,392	3,577	1,890	0,094	85,0	2,1
2)	17,390	3,687	1,920	0,096	100,0	2,3
3)	18,267	4,371	2,090	0,104	94,0	2,0
4)	17,877	4,218	2,053	0,102	78,5	2,6
5)	18,745	3,393	1,839	0,097	95,0	2,1
2. $\bar{X}$	S_X^2	S_X	$S_{\bar{X}}$	KL	SL	
17,735	4,529	2,128	0,047	78,5-100	2,0 - 2,6	
3. Art der Varianz	FG	SAQ	MAQ			
Innerhalb	1995	7758,120	3,888			
Zwischen	4	1295,430	323,357			
Gesamt	1999	9053,550				
	$F = 83,27993$	$P > 0,01$				

Tab. 13: Ergebnisse der Kernmessung an fünf Präparaten
kindlicher Uteri im Alter von 7 bis 11
Jahren (Gruppe X).

1. Fall Nr.	$\bar{x}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}}$	KL	SL
1)	18,042	4,153	2,038	0,101	125,0	2,4
2)	18,550	4,794	2,189	0,109	142,0	3,3
3)	16,622	3,669	1,915	0,095	128,0	3,
4)	17,890	4,313	2,076	0,103	130,0	3,1
5)	16,650	2,964	1,721	0,086	131,0	2,1
2. $\bar{X}$	S_X^2	S_X	$S_{\bar{X}}$	KL	SL	
17,551	4,577	2,139	0,047	125 - 142	2,1 - 3,	
3. Art der Varianz	FG	SAQ	MAQ			
Innerhalb	1995	7939,440	3,979			
Zwischen	4	1211,310	302,840			
Gesamt	1999	9150,300				
	$F = 76,09677$	$P > 0,01$				

In einer zusammenfassenden Übersicht werden die gefundenen Mittelwerte der Individuen mit der Standardabweichung in Abhängigkeit von der Körperlänge dargestellt (Abb. 7). Auf der Ordinate sind im oberen Teil des Diagramms die TGZ-Werte in Noniuseinheiten, im mittleren Teil die Sondenlängen in cm aufgetragen. Die Abszisse markiert die Körperlänge gemessen in cm. Im unteren Teil des Diagramms ist zum Vergleich die Spannweite der Körperlänge für jede Gruppe eingetragen. Da die Körperlänge in einem angenähert konstanten Verhältnis zum Alter der Individuen steht, läßt sich die altersbedingte, unterschiedliche Zellaktivität, erfaßt durch die TGZ-Kerngrößen, in Abhängigkeit von der Körperlänge getreuer darstellen als in einer Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung.

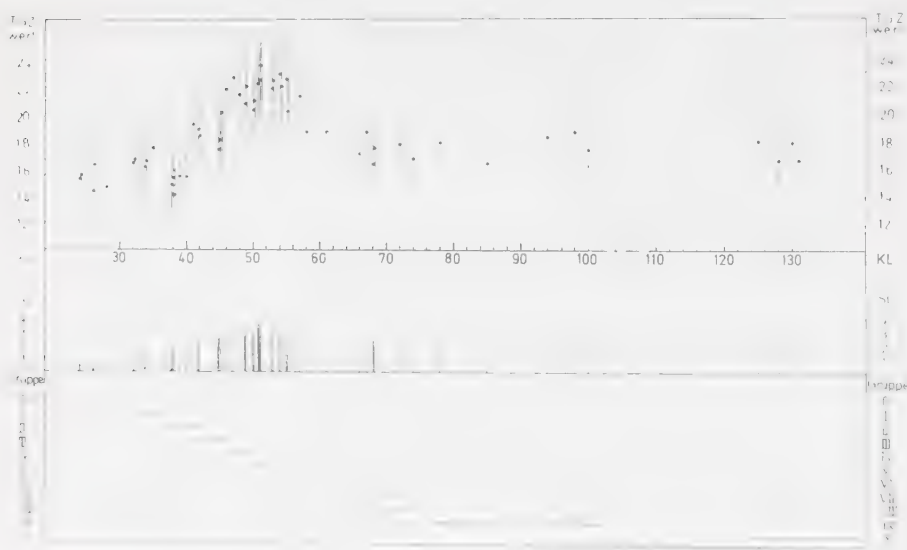


Abb. 7 : Darstellung der TGZ-Kernklassenmittelwerte mit Standardabweichung der Individuen in Abhängigkeit von der Körperlänge sowie die Sondenlänge der Individuen (SL) und ihre Gruppeneinteilung.

Die Darstellung der Gruppenmittelwerte mit Standardabweichung erfolgt in der Abb. 8. Man findet nach einem geringen Abfall der Kurve bei Gruppe II einen praepartal (bis Gruppe V) deutlich ansteigenden Kurvenverlauf bis zu Werten, die 5 bis 6 Noniuseinheiten höher liegen als die Anfangswerte der Gruppen 0 bis II. Das Maximum der Kurve liegt im Bereich der Gruppe V. Von Gruppe VI bis Gruppe VIII fällt die Kurve gleichmäßig ab. Die Kernklassenmittelwerte der Gruppen VIII bis X liegen etwa 1 bis 2 Noniuseinheiten höher als die der Gruppen 0 bis II. Ab Gruppe VIII scheint die Kurve erneut anzusteigen.

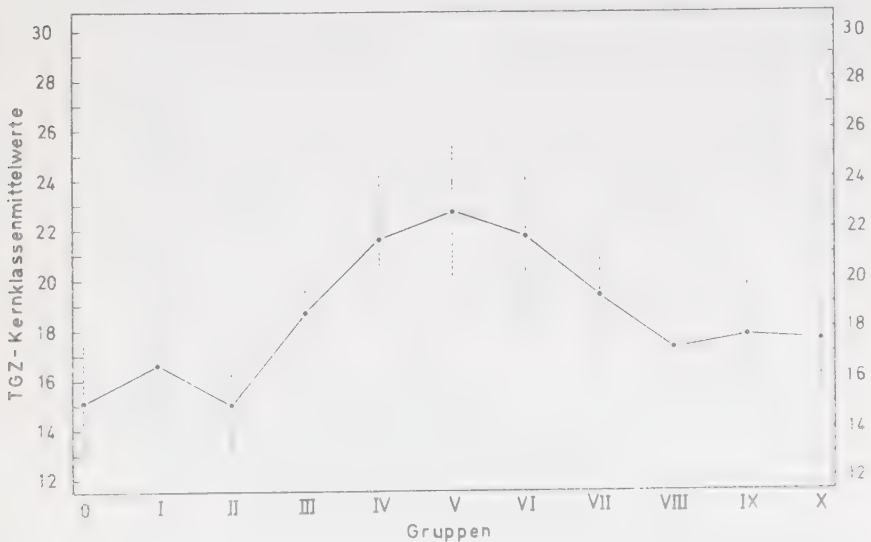


Abb. 8 : Gruppenmittelwerte und Standardabweichung der cervikalen Stromazellkerne.

In die einfache Varianzanalyse mit den 11 Gruppen gingen die aus 400 Einzelmessungen gewonnenen Mittelwerte der Individuen als Einzelwerte betrachtet ein. Es ergaben sich folgende Werte:

Art der Varianz	FG	SAQ	MAQ
Innerhalb	44,000	33,864	0,769
Zwischen	10,000	348,139	34,813
Gesamt	54,000	382,003	
$F = 45,270$		$P > 0,01$	

Die einfache Varianzanalyse zeigte Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten der cervikalen Stromazellkernen. Die Prüfung, zwischen welchen Gruppen statistisch gesicherte Unterschiede bestehen, wurde mit dem Tukey-Test (88) durchgeführt, einem Verfahren, das zur Prüfung zweier beliebiger Mittelwerte bzw. zweier beliebiger Gruppen von Mittelwerten geeignet ist. Ihm liegt folgende Formel nach STUDENT (1927), NEWMAN (1939) und KEULS (1952) für gleich große Stichproben des Umfangs n zugrunde.

$$D = \frac{\sum_{i=1}^k \bar{x}_i}{\sqrt{n}}$$

Hierbei bedeutet D die kritische Differenz, bei deren Überschreiten die Nullhypothese, beide Mittelwerte bzw. beliebige Gruppen von Mittelwerten entstammen der selben Grundgesamtheit, verworfen werden muß, i.e. es bestehen signifikante Unterschiede.

Der Faktor q wurde aus der Tabelle für signifikante studentisierte Variationsbreiten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1%, den Freiheitsgraden von $FG = 44$ innerhalb der Gruppen sowie der Anzahl $k = 11$ der zu vergleichenden Mittelwerte den Geigy-Tabellen entnommen.

Nach o.a. Formel errechnet man für die krit. Differenz:

$$D = 2,217$$

Tab. 14: In der folgenden Tabelle werden die Differenzen der jeweiligen Gruppenmittelwerte dargestellt.

	O	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O	-	1,46	0,14	3,59	6,53	7,62	6,56	4,20	2,13	2,28	2,40
I		-	1,60	2,12	5,07	6,15	5,09	2,73	0,65	1,12	0,93
II			-	3,73	6,57	7,75	6,70	4,34	2,27	2,27	2,56
III				-	2,94	4,02	2,97	0,81	1,46	1,00	1,19
IV					-	1,08	0,02	2,33	1,40	3,25	4,13
V						-	1,05	3,41	5,43	5,82	5,22
VI							-	2,36	1,46	2,27	1,11
VII								-	1,05	1,11	1,50
VIII									-	0,43	0,37
IX										-	0,13
X											-

	O	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
O		-	-	+	+	+	+	+	-	+	-
I	-		-	-	+	+	+	+	-	-	-
II	-	-		+	+	+	+	+	+	+	+
III	+	-	+		+	+	+	-	-	-	-
IV	+	+	+	+		-	-	+	+	+	+
V	+	+	+	+	-		-	+	+	-	+
VI	+	+	+	+	-	-		-	+	+	-
VII	+	+	+	-	+	+	+		-	-	-
VIII	-	-	+	-	+	+	+	-		-	-
IX	+	-	+	-	+	+	+	-	-		-
X	+	-	+	-	+	+	-	-	-		-

Abb. 9 : Darstellung der statistisch gesicherten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen O bis X der cervikalen Stromazellen.
 + bedeutet statistisch gesicherte Unterschiede.
 - bedeutet statistisch gesicherte Unterschiede.

Der Tukey-Test zeigt, daß zwischen vielen Gruppen signifikante Unterschiede unter den mittleren Kerngrößen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% bestehen. Keine signifikanten Unterschiede bestehen zwischen den Gruppen 0 bis II, VII bis X, zwischen den Gruppen I und III sowie der Gruppe III und den Gruppen VII bis X und der Gruppe I und den Gruppen VIII bis X. Ein erneutes Ansteigen der Kerngrößen in der Praemenarche, wie nach Abb. 8 vermutet werden könnte, läßt sich bei fehlenden statistisch gesicherten Unterschieden nicht bestätigen.

Eine unterschiedliche Zellaktivität äußert sich sowohl in den Unterschieden der Mittelwerte als auch in den Kernvariabilitäten (100). Zur anschaulichen Darstellung der Kernvariabilitäten wurde die Standardabweichung jeder Gruppe im Prozentsatz des Mittelwertes in ein Diagramm eingetragen.

Tab. 15: In der folgenden Tabelle sind die Gruppenmittelwerte, die Standardabweichung der Gruppen sowie die Kernvariabilität in % des Mittelwertes aufgeführt.

Gruppe	Gruppenmittelwert	Standardabw. der Gruppe	$\frac{S_X \cdot 100}{\bar{x}}$
0	15,150	2,297	15,2
I	16,618	2,396	14,4
II	15,010	2,086	13,9
III	18,744	2,663	14,2
IV	21,638	2,797	12,6
V	22,772	2,701	11,8
VI	21,716	2,652	12,2
VII	19,356	2,594	13,4
VIII	17,283	2,106	12,2
IX	17,735	2,128	12,0
X	17,551	2,139	12,2

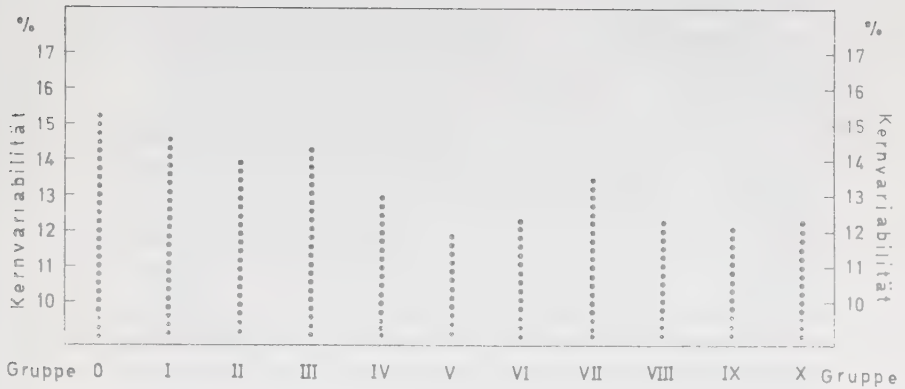


Abb. 10: Darstellung der Variabilität der Kerne jeder Gruppe im Prozentsatz des Mittelwertes (Variationskoeffizient).

Man sieht, daß die kleinen Kerne der Gruppen 0 bis III mit 14 - 15 % eine deutlich höhere Kernvariabilität aufweisen als die großen Kerne der Gruppen IV bis VI mit etwa 11 - 13 %. Die Kernvariabilität

Werten um 12 % des Mittelwertes. Eine breitere Streuung der Kerngrößen, aus der auf eine steigende Kernaktivität in der Praemenarche geschlossen werden könnte, ist nicht gegeben.

5. DISKUSSION

5.1. Befunde der Literatur

5.1.1. Stellung eigener Befunde zu denen der Literatur

Die Untersuchungen an den Kernen der cervikalen Stromazellen lassen einen deutlichen Anstieg der Kerngrößen in der Praenatalperiode erkennen. Die Mittelwerte der Gruppen O bis V nehmen an Größe zu. Lediglich die Kerngrößen der Gruppe II entsprechen nicht ganz dieser aufsteigenden Tendenz. Statistisch besteht jedoch kein Unterschied zwischen den Kerngrößen der Gruppen O bis II. Das Maximum der Kerngrößen der cervikalen Stromazellkerne liegt im Bereich der Gruppe V, somit bei reifen Feten mit einer Scheitel-Fersenlänge von mehr als 50 cm.

Ähnliche Ergebnisse wurden an den cervikalen Drüsenzellen gewonnen (54), deren Kerne jedoch im Mittel 5 NE größer sind. Auch die endometrialen Stromazellkerne (48) zeigen insgesamt einen praepartalen, jedoch weniger deutlichen Anstieg ihrer mittleren Kerngrößen. Die endometrialen Zellkerne des Corpus Uteri (100) hingegen lassen einen den genannten Untersuchungen entsprechenden Abfall der Kerngrößen im Bereich der Gruppe II bzw. der Gruppe I bei annähernd linearem Kurvenverlauf vermissen. Die Kerne sind im Mittel 3,5 NE größer als die endometrialen Stromazellkerne. (Vergleiche hierzu Abb. 11). Bei diesen Untersuchungen besteht statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Gruppen O und II, wohl aber zwischen den Werten von den Gruppen IV (bzw. III) bis VI zu den Gruppen O und II (Tukey-Test). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen IV (bzw. III) bis VI besteht bei den cervikalen Drüsenzellkernen sowie den endometrialen Stroma- und Drüsenzellkernen nicht. Das Maximum der Kerngrößen verteilt sich somit auf

die Gruppen IV (bzw. III) bis VI, somit Feten entsprechend dem 10. Lunarmonat und Neugeborenen vom 4. bis 21. Lebenstag.

All diese Befunde stimmen überein mit einer ab dem 6. Fetalmonat einsetzenden positiven Allometrie (41, 47). Frühere Ergebnisse, wonach der Uterus sich während des intrauterinen Lebens in zwei Wachstumsphasen entwickelt (86), bis zum 6. Monat linear in Korrelation mit dem Körperwachstum, ab dem 7. Monat in verstärktem linearen Wachstum, das nach der Geburt auf die Größe zurückgeht, die der Uterus bei konstantem Wachstum erreicht hätte (89), werden bestätigt. Auch lichtmikroskopische Untersuchungen der Sekretion der Corpusdrüsen (61) und der Cervixdrüsen (39, 90) sowie elektronenmikroskopische Untersuchungen (95) weisen auf eine mit dem 6. Fetalmonat verstärkt einsetzende Zellaktivität hin.

Die Abnahme der Kerngrößen der cervikalen Stromazellen innerhalb der Gruppen VII und VIII entspricht der postpartal einsetzenden absoluten Größenabnahme des Organs (41, 47, 86) und dem Sistieren der Sekretbildung (61). Die Werte liegen jedoch statistisch gesichert über denen der Gruppen 0 und II. Der kleinste Wert ist in Übereinstimmung mit den an den cervikalen Drüsenzellen gewonnenen Ergebnissen um das erste Lebensjahr erreicht. Ein erneuter, karyometrisch faßbarer Aktivitätsanstieg bis zum 11. Lebensjahr entsprechend der negativen Allometrie (47) und einer gesicherten, erneut einsetzenden Sekretion der Corpusdrüsen (61), konnte weder an den cervikalen Drüsenzellen (54) noch an den Stromazellen statistisch nachgewiesen werden. Dies stimmt mit Ergebnissen früherer Untersuchungen (42) überein, wonach ein erneuter Wachstumsschub des Organs nach dem 1. Lebensjahrzehnt hauptsächlich

das Corpus und nur in geringem Maße die Cervix betrifft. Untersuchungen am endometrialen Stroma (48) zeigen im Gegensatz zu dem Verhalten der Drüsenkerne des Corpus Uteri zwar die Tendenz einer Kerngrößenzunahme in der Praemenarche, was jedoch durch den Tukey-Test nicht gesichert werden konnte.

Die Zellaktivität und der Reifungsvorgang können sich auch durch Unterschiede in der Kernvariabilität äußern (48, 58, 99). Bei den Stromazellen der Cervix Uteri finden sich große Kernvariabilitäten in den Gruppen 0 bis III bei niedrigen mittleren Kerngrößen entsprechend der Größenzunahme der Zellkerne in der Fetalperiode. Ein Minimum liegt in Gruppe V. Während der Ruheperiode (Gruppen VII bis IX) bleiben die Kernvariabilitäten konstant bei niedrigen Werten. Ein erneuter Anstieg der Zellkerngröße in der Praemenarche ist somit nicht gegeben (siehe Abb. 10).

5.1.2. Vergleich der Kurven der Drüsen- und Stromazellkerne der Cervix Uteri

Bei einem Vergleich der Kurvenverläufe, die aus den karyometrischen Messungen an den cervikalen Stromazellen und Drüsenzellen gewonnen wurden, lassen sich mehrere Gemeinsamkeiten herausarbeiten. So findet man bei beiden Untersuchungen praepartal einen Kurvenanstieg mit vorübergehendem Abfall bei Gruppe II, bei den cervikalen Drüsenzellen nach anfänglich steilem, bei den cervikalen Stromazellen nach etwas flacherem Anstieg der Kurve. Das Maximum liegt bei Gruppe III bei fehlenden statistisch gesicherten Werten auf die Gruppen IV bis VI. Danach fallen beide Kurven im Bereich der Postpartalphase ab. Ein erneutes Ansteigen der Kurve soweit Messungen durch-

Unterschiedlich ist hingegen die Angabe der Kerngrößen, welche bei weitgehend ähnlichem Kurvenverlauf bei den cervikalen Drüsenzellen um 5 NE höher liegen als bei den Stromazellen. Die Senke im Bereich der Gruppe V der cervikalen Drüsenzellen ist bei breiter Streuung der Kerngrößen und fehlendem statistisch gesichertem Unterschied zu den Nachbargruppen ohne Bedeutung. Der in der graphischen Darstellung sichtbare unterschiedliche Kurvenverlauf im Bereich der Gruppen VIII bis X, geringer Abfall der Kurve bei den cervikalen Drüsenzellen, mäßiger Anstieg der Kurve bei den cervikalen Stromazellen, ist bei fehlenden statistisch gesicherten Unterschieden ebenfalls bedeutungslos.

5.1.3. Vergleich der Kurven der Drüsen- und Stromazellkerne des Corpus Uteri

Vergleicht man die aus den Untersuchungen an den Zellkernen des Endometrium und Stroma des Corpus Uteri aufgestellten Kurvenverläufe, so findet man bei beiden Kurven einen langsamen, protrahierten Anstieg im Bereich der Gruppen O bis V. Ein Maximum der Kurven mit stat. gesicherten Unterschieden zu den Gruppen O, I und X liegt bei den Gruppen V und VI. Darauf folgt ein langsamer Kurvenabfall mit horizontalem Verlauf bei den Gruppen VII und VIII. Bei weitgehend ähnlichem Kurvenverhalten unterscheiden sich beide Kurven durch einen Abfall bei Gruppe I des endometrialen Stroma, jedoch ohne stat. gesicherten Unterschied zu den Nachbargruppen, bei progredientem Anstieg der Kurve der endometrialen Zellkerne. Weiterhin fallen der bei fehlendem stat. gesichertem Unterschied nur scheinbare Anstieg der Kurve im Bereich der Gruppen IX und X der endometrialen Stromazellen bei scheinbar stärkerem Abfall des Kurvenverlaufes der endometrialen Drüsenzellen im gleichen Bereich auf.

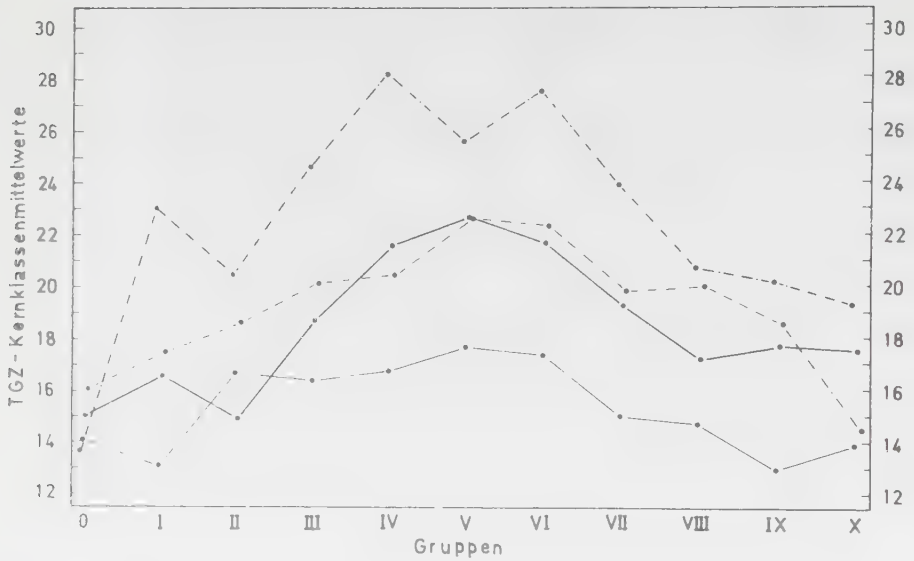


Abb. 11: Darstellung der Gruppenmittelwerte der cervikalen (starke, durchgezeichnete Kurve) und endometrialen (schwache, durchgezeichnete Kurve) Stromazellkerne sowie der cervikalen (starke, unterbrochen gezeichnete Kurve) und der endometrialen (schwache, unterbrochen gezeichnete Kurve) Drüsenzellkerne des Corpus Uteri. Hierzu wurden Ergebnisse früherer Untersuchungen übernommen.

5.1.4. Vergleich der Kerngrößen der Cervix und des Corpus Uteri

Der Vergleich der beiden aus den Untersuchungen an der Cervix Uteri, Stroma- und Drüsenzellen, gewonnenen Kurven mit entsprechenden Kurven des Corpus Uteri zeigt, daß die Drüsenkerne sowohl der Cervix als auch des Corpus im Schnitt größer sind als die Kerne der Stromazellen. Weiterhin haben beide Kurven einen praepartalen Anstieg, postpartalen Abfall sowie nicht näher zu bestimmenden Verlauf im Bereich der Gruppen IX und X gemeinsam. Unterschiede finden sich in der Anstiegssteilheit der Kurven - steile Größenanstieg der Zellkerne der Cervix, mäßige Anstieg der Zellkerne des Corpus Uteri -, in der maximalen Kerngröße - die Zellkerne der Cervix sind, soweit sie untersucht wurden, im Schnitt 2 bis 6 NE größer als die Kerne des Corpus Uteri -, sowie in einem verschobenen Gipfel der Kurven - bei den Zellkernen der Cervix Uteri um ein bis zwei Gruppen früher als bei den Kernen des Corpus -.

5.1.5. Zusammenfassung der Befunde

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Kerne der cervikalen Stromazellen in Übereinstimmung mit den bisher durch karyometrische Untersuchungen an anderen Stellen des menschlichen Uterus gefundenen Ergebnissen bis zur Geburt ständig an Größe zunehmen, zum Zeitpunkt der Geburt ein Maximum aufweisen, dem nach der Geburt eine stetige Abnahme der Kerngrößen folgt. Anfänglich größere Kernvariabilitäten stabilisieren sich mit zunehmender Zellkergröße, um ab dem 6. Lebensmonat angenähert konstant zu bleiben. Eine erneute Größenzunahme der cervikalen Stromazellkerne in der Praemenarche, aus der auf eine steigende Kernaktivität geschlossen werden könnte, darf, soweit hierzu Messungen

durchgeführt wurden, bei fehlenden signifikanten Unterschieden der Gruppenmittelwerte und gleichbleibender Variabilität der Kerne nicht angenommen werden. Diese Aussage steht im Widerspruch zu dem Ergebnis der Untersuchungen an den Drüsenzellen des Corpus Uteri (100), bei dem eine vermutete Aktivitätssteigerung zu Beginn der Reife zwar nicht in der mittleren Kerngröße dieser Altersgruppe sondern in der starken Variabilität der Kerne sichtbar wird.

5.2. Deutung der Ergebnisse

Schwierig ist die Deutung der möglichen Ursachen der Kerngrößenänderung zu den verschiedenen Lebensphasen. Um Kerngrößendifferenzen in Abhängigkeit von der Fixierungsart und Dauer (31, 33, 103, 104) auszuschließen, wurde das Material einer Langzeitfixierung unterworfen. Somit kann eine Kerngrößenänderung nicht durch das " funktionelle Kernödem " (5), eine vorübergehende Kernschwellung, erklärt werden. Das Kernwachstum ist also komplexerer Art und abhängig von der Chromosomenzahl, ihrer Dichte, dem Volumen und der Lagerung bzw. der Menge des Kernsaftes. Man spricht von Endomitose (38, 58).

5.2.1. Hormonelle Wirkung

Eine Vermehrung der festen Kernbestandteile könnte durch die während der Schwangerschaft im mütterlichen Blut vermehrt nachweisbaren Östrogene (87) ausgelöst werden. Strukturelle sowie funktionelle, biochemische Veränderungen am schwangeren Uterus einschließlich der Cervix wurden beschrieben und auf Hormonwirkung zurückgeführt (4, 36, 22, 42, 60, 70). So kann als gesichert gelten, daß die Östrogene Wachstoffs sind und starken Einfluß auf die Zellteilung und Proliferation vor allem der Epithelien und Drüsenstrukturen sowie der Muskel-

zellen der reproduktiven Organe besitzen (17, 29, 55, 59, 68, 82, 92). Der Wirkungsmechanismus liegt auf molekularbiologischer Ebene. Beeinflussung von Transportvorgängen an der Zellmembran, von Enzymsystemen des Stoffwechsels und der Weitergabe genetischer Informationen des Zellkerns werden diskutiert (53). Bekannte Östrogenwirkung am Zielorgan sind die Aktivierung der Proteinsynthese, der Enzyme des KH-Stoffwechsels, der Synthese von Phosphatiden sowie vermehrte Glukose- und Aminosäureaufnahme (20, 21, 22, 23, 53, 82). Im Zellkern erfolgt eine vermehrte RNS-Synthese, wobei die Aktivierung der Matritzen-RNS die früheste Östrogenwirkung am Erfolgsorgan darstellen soll (21, 23, 53). Diese Prozesse begünstigen direkt und indirekt das Zellwachstum (53) und führen zu einer Hypertrophie und Hyperplasie des Gewebes (59, 68, 71, 82, 86, 97). Untersuchungen an ovariectomierten Ratten zeigen, daß auch die Kerne sich nach Hormongabe vergrößern und einen deutlichen Nukleolus sowie Granulae enthalten (67). Auch proliferative Vorgänge im Stroma können auf Östrogeneinfluß zurückgeführt werden (62, 63). In analoger Weise wird das vom Körperwachstum abweichende fetale Uteruswachstum erklärt (29, 41, 42, 55, 86, 90,

Von den auf den fetalen Uterus wirksamen Hormonen kommen in erster Linie die klassischen Östrogene - Östradiol, Östron und Östriol - in Frage. Sie werden während der frühen Schwangerschaft in größerer Menge vom Corpus Luteum der Mutter, ab der 4. bis 8. Woche vom Trophoblasten gebildet (68, 82, 105). Ihre Produktion steigt an und erreicht im letzten Drittel der Gravidität ein Maximum. Postpartal sinkt der Östrogenspiegel von extrem hohen Werten im mütterlichen wie fetalen Organismus schnell ab (82). Da die stromalen Zellkerngrößen zu den ver-

schiedenen Zeitpunkten des intrauterinen Lebens mit den unterschiedlich hohen Östrogenspiegeln in etwa übereinstimmen, könnte man eine Abhängigkeit vermuten. Dem widersprechen die von DICZFALUSY et al. erarbeiteten Ergebnisse, die an 17 bis 22 Wochen alten Feten gewonnen wurden (24, 25, 26, 27, 29). So ist der Fet in der Lage, die östrogenen Hormone zu metabolisieren und dadurch zum Teil zu inaktivieren (29, 55). (Placento-Amniale Barriere, Schutzfunktion vor hochaktiven Hormonen. DICZFALUSY et al. 1965).

Weiterhin könnte es sich bei den beobachteten Effekten vornehmlich um eine Östriolwirkung handeln (25, 26, 27, 29). Hohe Östriolkonzentrationen im fetalen Gewebe sind beschrieben worden (26, 29, 105). Eine stark ansteigende Östriol-Sekretion ab der 32. Woche (29, 87) bzw. während dem 2. und 3. Trimester (82) stimmen überein mit dem ab dem 8. Monat verstärkt einsetzenden Größenwachstum der cervikalen Stromazellen. Große Mengen Östriol werden in den ersten sechs Tagen nach der Geburt vom Neugeborenen ausgeschieden (29). Auch die gegenüber dem Corpus in der Fetalzeit stärker wachsende Cervix findet durch eine Östriolwirkung ihre Erklärung (29, 90). So hat Östriol zwar keine Wirkung auf das Endometrium Corporis, aber einen Östradiol ähnlichen Effekt auf die Cervix- und die Vaginalschleimhaut, möglicherweise, weil diese schon auf schwächer wirkende Östrogene ansprechen (20, 21, 22, 59).

Ebenso besteht die Möglichkeit, daß die durch 17-Hydroxylation und 2-Methoxylation entstandenen Abbauprodukte der klassischen Östrogene, biologisch nochaktive aber nicht östrogene Substanzen, unterschiedliche Effekte auf das Gewebewachstum ausüben (25, 26, 105). Nähere Untersuchungen stehen noch aus.

Eine weitere hormonelle Beeinflussung des Uteruswachstums könnte durch das Progesteron erfolgen. Dieses Hormon wird zu Beginn der Gravidität vom Trophoblasten gebildet. Die Konzentration nimmt während der weiteren Schwangerschaft stetig zu (105). Über die Nabelvene gelangt es in den Feten (68, 105) und wird dort durch Veresterung in eine weniger aktive Substanz umgewandelt. In tierexperimentellen Versuchen sind bisher jedoch keine morphologischen Veränderungen wie Hypertrophie der Gewebe nach Gabe von Progesteron und auch anderen nicht östrogenen Sexualhormonen gefunden worden (71). Die Epithelkerne bleiben vielmehr klein und ohne Granulae (67). Das Epithel ovariectomierter Tiere bleibt atrophisch (21).

Progesteron allein besitzt also keinen Einfluß auf die Histologie des Uterus. In Kombination mit Östrogenen aber soll ein deutlicher Anstieg der Proteinkonzentration im Organ erfolgen (21). Da Progesteron in Kombination mit Östrogenen die Proteinsynthese verstärkt, gleichzeitig aber auch die Mitoserate der Granular- und Luminarzellen des Uterus herabsetzt (34, 66), könnte man eine Kerngrößenzunahme der entsprechenden Zellen unter dem kombinierten Hormoneinfluß vermuten.

5.2.2. Gewebefaktoren

Eine weitere Möglichkeit der Deutung der prae- und postnatalen Kerngrößenänderungen könnte man in der Einwirkung sog. Chalones auf die Gewebe sehen (9, 10, 11). Es sind spezifische, in das Organwachstum eingreifende Substanzen. Dabei handelt es sich nicht um das Wachstum induzierende Stoffe (54) sondern um einen die Mitose hemmenden Faktor, dessen Aufgabe in der Aufrechterhaltung der Gewebhomeostase besteht. Erst bei einem Gewebeschaden kommt es

durch einen Mangel an Anti-Mitose-Faktor zu einer verstärkten Mitose (11). Somit läßt sich dieses Modell nicht direkt auf die Kerngrößenveränderungen während der fetalen Entwicklung anwenden. Die Autoren weisen aber auch auf die Möglichkeit einer hormonellen Modifizierung des durch Chalones kontrollierten Gewebewachstums hin. So können Östrogene, indem sie die Chalones des Zielgewebes neutralisieren, zu einer Erhöhung der Mitoserate führen (9, 11), was jedoch nicht auch zu einer Größenänderung der Zellen und ihrer Kerne führen muß. Eine Erklärung des unterschiedlichen Kerngrößenwachstums der prae- und postpartalen Periode durch Chalones ist auch jetzt nicht gegeben, da sie lediglich ein Glied in der Kette zwischen Ursache und Wirkung darstellen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit karyometrischen Untersuchungen an den cervikalen Stromazellen des menschlichen Uterus während der fetalen, neonatalen und adolescenten Lebensphase. Die Zellkerngröße wurde durch indirekte Kerngrößenbestimmung mit Hilfe des TGZ-Gerätes der Firma ZEISS bestimmt. So zeigen die untersuchten Zellkerne während der einzelnen Lebensphasen unterschiedliche Durchmesser. Dabei muß angenommen werden, daß die Kerngrößenänderung bei in Formalin fixiertem Material nicht durch Kernödem sondern durch Endomitose bedingt ist.

Die Kerndurchmesser werden in der praepartalen Lebensphase mit zunehmendem Alter der Frucht größer und erreichen vor der Geburt mit $22,7 \pm 2,7$ Noniuseinheiten ein Maximum. Entsprechend dem raschen Wachstum der Zellkerne ist eine große Kernvariabilität von 14 - 15 % des Mittelwertes festzustellen. Nach der Geburt nehmen die Kerndurchmesser bis zum Ende des ersten Lebensjahres ständig an Größe bis auf $17,28 \pm 2,1$ Noniuseinheiten ab. Die anfänglich größeren Kernvariabilitäten stabilisieren sich weitgehend, um ab dem 6. Lebensmonat weitgehend konstant zu bleiben. In den auf das erste Lebensjahr folgenden hier untersuchten Lebensphasen bis zur Praemenarche bleiben die Kerngrößen unverändert.

Übereinstimmung besteht im Wesentlichen mit Untersuchungen, die an den cervikalen Drüsenzellen sowie an den Drüsen- und Stromazellen des Corpus Uteri durch Karyometrie durchgeführt wurden. Eine Aktivitätssteigerung zu Beginn der Reife, welche bei den Drüsenzellen des Corpus Uteri in der starken Kernvariabilität dieser Altersgruppe sicht-

bar ist, kann, soweit hierzu Messungen durchgeführt wurden, nicht bestätigt werden.

Da die Kerngröße Ausdruck einer Zellfunktion ist, kann auch für die Kerne des cervikalen Stroma zu verschiedenen Lebensphasen unterschiedliche Aktivitäten angenommen werden. In wieweit solche durch Östrogene oder durch organspezifische Substanzen im Sinne der Chalones hervorgerufen werden, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben. Die endomitotisch bedingte Kernvergrößerung jedoch kann als Ausdruck einer Wachstumsfunktion gesehen werden.

7. LITERATUR

- 1 Arey, L.E.: Developmental anatomy, 5 th ed.
W.B. Saunders, Philadelphia 1949
- 2 Auerbach, S.H. ; E.R.Pund:
Squamous metaplasia of the cervix uteri.
Amer.J.Obstet.Gynec. 49 207-221 (1945)
- 3 Facio, M. ; A.Wesselius de Goezaris ; E.Licfalussy:
Failure of large doses of ethinyl estro-
diol to interfere with early embryonic
development in the human species.
Amer.J.Obstet.Gynec. 107 531-534 (1970)
- 4 Garcia, J. ; A.Castano-Almendral ; J.M.Barcellos:
Die Frühstadien des Plattenepithel-
karzinoms des Collum Uteri. I.Histotopo-
graphische Untersuchungen.
Arch.Gynäk. 205 410-427 (1968)
- 5 Benninghoff, A.:
Funktionelle Kernschwellung und Kern-
schrumpfung.
Anat.Nachr. 1 50-52 (1949/51)
- Breinel, H.: Biometrische Objektivierung funktions-
abhängiger Größenänderungen der Mito-
chondrien in den Luteinzellen des
Rattenovars.
Arch.Gynäk. 208 453-470 (1969)
- Brown, J.B.: The relationship between urinary oestro-
gens and oestrogens produced in the body.
J.Endocr. 16 202-212 (1957)
- Brown, J.B.: Oestrogens in human female.
In: Modern trends in human reproductive
physiology-1 , Butterworths, London.
- Bullough, W.S. ; E.B.Laurence ; O.H.Iverson ; K.Elge:
The vertebral epidermal chalone.
Nature, London 214 578 - 580 (1967)
- 10 Bullough, W.
The diurnal cycle in epidermal
duration and its relation to cha.

and adrenalin.

Exp.Cell Research 43 343-350 (1966)

- 11 Bullough,W.S.:

Mitotic and funktional homeostasis.

Cancer Research 25 1683-1717 (1965)

- 12 Burghardt,E.:

Die formale Entwicklung des Plattenepithelkrebses der Cervix Uteri.

Arch.Gynäk. 207 293-316 (1969)

- 13 Burghardt,E. ; E.Holzer:

Lokalisation des pathologischen Cervix-epithels.

Arch.Gynäk. 209 305-330 (1970)

- 14 Carmichael,R. ; B.L.Jeaffreson:

Basal cells in the epithelium of the human cervical chanal.

J.Path.Bact. (Lond.) 49 63-68 (1939)

- 15 Carmichael,R. ; B.L.Jeaffreson:

Squamous metaplasia of the columnar epithelium in the human cervix.

J.Path.Bact. 52 173 - 185 (1941)

- Castano-Almendral,A. ; M.Beato:

Die Frühstadien des Plattenepithelkarzinoms des Collum Uteri. II. Histotopographische Untersuchungen.

Arch.Gynäk. 205 428-451 (1968)

- Charles,E. ; Ph.D.Graham:

Uterine cervical epithelium of the fetal and immature human females in relation to estrogenic stimulation.

Amer.J.Obstet.Gynec. 97 1033-1040 (1967)

... en receptor during
... development.

1970)

... atistik für Psychologen.

Frankfurt a.M. und Zürich 1970

- 20 Datta, I.C. ; J.N.Karkun ; B.Kar Amiya:
Studies on physiology and biochemistry
of the cervix: Effect of estrogen and
progesterone on the rat cervix.
Acta Biol.Med.Germ. 20 155-162 (1968)
- 21 Datta, I.C. ; J.N.Karkun ; B.Kar Amiya:
Studies on physiology and biochemistry
of the cervix: Changes in the cervix of
rats during estrus cycle.
Acta Biol.Med.Germ. 20 147-154 (1968)
- 22 Datta, I.C. ; J.N.Karkun ; B.Kar Amiya:
Studies on physiology and biochemistry
of the cervix: Changes in the cervix of
rats during pregnancy and post partum
periods.
Acta Biol.Med.Germ. 20 163-172 (1968)
- 23 Datta, I.C. ; J.N.Karkun ; B.Kar Amiya:
Studies on physiology and biochemistry
of the cervix: Changes in cervix of
rhesus monkeys during menstrual cycle.
Effect of ovariectomy and estrogen therapy.
Acta Biol.Med.Germ. 20 503-508 (1968)
- 24 Diczfalussy, E.:
Persönliche Mitteilungen (1968)
Zit.in: H.-D.Hiersche: Funktionelle Mor-
phologie des fetalen und kindlichen
cervikalen Drüsenfeldes im Uterus.
Ergeb.Anat.Entwicklungsgesch. 43/2 1970

Oestrogen metabolism in the human foetus.
I. Tissue levels following the administra-
tion of 17 β oestradiol and oestriol.

25 Diczfalussy, E. ; O.Cassmer ; M.de Miquel ; B.Westin:
Oestrogen metabolism in human foetus.
II. Oestrogen conjugation by foetal
organs in vitro and in vivo.
Acta endocr. (Kbh.) 57 246-257

- 27 Diczfalusy, E. ; O.Cassmer ; M.de Miquel ; B.Westin:
Oestrogen metabolism in the human foetus.
III. Nature of the conjugated oestrogen
formed by the foetus.
Acta endocr. (Kbh.) 38 31-49 (1961)
- 28 Diczfalusy, E. ; O.Cassmer ; M.de Miquel ; B.Westin:
Oestrogen metabolism in the human
foetus and newborn.
Recent Progr.Hormone Res. 17 147-206
(1961)
- 29 Diczfalusy, E. ; C.Lauritzen :
Oestrogene beim Menschen.
Berlin-Heidelberg-New York 1961
- 30 Endter, F. ; H.Gehbauer:
Teilchengrößenanalysator.
Optik 13 97-101 (1956)
- 31 Eulig, H.G. ; W.Mond:
Einfluß verschiedener Fixierungsmittel
auf das Kernvolumen.
Z.wiss.Mikr. 61 201-209 (1952/53)
..... :
Karyometrie mit Hilfe des Teilchengrößen-
analysators am Beispiel der Schilddrüse.
Zeiss Mitt. 3 353-364 (1965)
..... :
Der Einfluß verschiedener Fixierungs-
mittel auf die Kerngröße.
Frankf.Z.Path. 65 493-502 (1954)
- Finn, C.A. ; L.Martin:
The cellular response of the uterus of
the aged mouse to oestrogen and pro-
gesterone.
J.Reprod.Fert. 20 545-547 (1969)
- Fluhmann, C.F.:
The squamocolumnar transitional zone of
.....
Obstet.Gynec 14 133-148 (1959)

- 36 Fluhmann, C.F.:
The histogenesis of acquired erosions of
the cervix uteri.
Amer.J.Obstet.Gynec. 82 970-982 (1961)
- 37 Fluhmann, C.F.:
The cervix uteri and its diseases.
Philadelphia-London: W.B.Saunders Co.
(1961)
- 38 Geitler, L.:
Zit.nach: H.Kranz: Z.Zellforschung
3 465-475 (1957)
- 39 Immanuel, A.:
Die Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze
an der Portio vaginalis uteri bei unreifen
und reifen Neugeborenen, Säuglingen und
Kindern bis zum 9. Lebensjahr.
Frankf.Z.Path. 68 465-496 (1957)
- 40 Hagermann, D.D. ; C.A.Villee:
Effects of estradiol on the metabolism
of human endometrium in vitro.
J.Biol.Chem. 203 425-431 (1953)
- 41 Hamperl, H.:
Die angeborenen Pseudoerosionen der
Portio und ihr Schicksal.
Arch.Gynäk. 200 299-310 (1965a)
- 42 Hamperl, H.:
Gestalt und Struktur der Portio
uteri zu verschiedenen Lebensaltern..
Geburtsh. und Frauenheilk. 25 239-296
- 43 Hennig, A.: Das Problem der Kernmessung. Eine Zu-
sammenfassung und Erweiterung der mikro-
skopischen Messtechnik.
Mikroskopie (Wien) 12 5 - 6 .
- 44 Hennig, A.: Fehler der Oberflächenbestimmung von
Kernen bei endlicher Schnittdicke.
Mikroskopie (Wien) 12 1 - 2 (1957)

- 45 Hennig, A.: Diskussion der Fehler bei der Volumenbestimmung mikroskopisch kleiner, kugelliger Körper oder Hohlräume aus den Schnittprojektionen.
Z.wiss.Mikr. 63/2 67-71 (1956)
- Hiersche, H.-D.:
Funktionelle Morphologie des fetalen und kindlichen cervikalen Drüsenfeldes im Uterus.
Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch. 43/2 (1970)
- Hiersche, H.-D. ; H.Fassel ; K.Martin:
Allometrische Studien am fetalen, neonatalen und adolescenten Uterus.
Arch.Gynäk. 208 123-130 (1969)
- Hiersche, H.-D. ; K.Meinen:
Funktionelle Morphologie des fetalen und infantilen endometrialen Stroma.
Arch.Gynäk. 210 164-172 (1971)
- Hiersche, H.-D. ; G.Strauss:
Reste der Müllerschen Gänge als Ursache drüsenbildender Vaginaltumoren.
Arch.Gynäk. 205 219-232 (1968)
- Hinselmann, H.:
Der Begriff der Umwandlungszone der Portio.
Arch.Gynäk. 131 422-424 (1927)
- A study of the histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma.
Amer.J.Path. 25/4 794-797 (1949)
- Jakobi, W.: Die Bedeutung von Maß und Zahl im Leben der Zelle.
Naturw.Rdsch. Stuttgart 1 354-361 (1948)
- Hormonale Enzyminduktion im Myometrium-
beispiel einer Östrogenwirkung am
Erfolgsorgan.
Acta Endocr. (Kbh.) Supplementum 14
1970)

- 54 Inthraphuvasak, J.:
Karyometrische Untersuchungen am Drüsen-
feld der Cervix Uteri des Menschen von
der Fetalzeit bis zum Greisenalter.
Inaug.Diss.Mainz (1969)
- 55 Kaiser, K.: Die Reaktion des fetalen und mütterlichen
Endometrium auf die Hormone der Placenta.
Arch.Gynäk. 198 128-131 (1962)
- 56 Kern, G.: Gynäkologie
Stuttgart 1970
- 57 Kocylowski, L.v. ; J. Jeller:
Zur Vorhersage des embryonalen Entwick-
lungszustandes beim Menschen.
Arch.Gynäk. 209 293-304 (1970)
- 58 Krantz, H.: Die Kerngröße und ihre Abhängigkeit von
äußeren und inneren Faktoren.
Z.Zellforsch. 35 425-475 (1951)
- 59 Kuschinsky, G. ; H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
4. Aufl. Stuttgart 1970
- 60 Laird, A.K.:
Theoretical analysis of two modes of
cell differentiation.
Z.Zellforsch. 64 32-37 (1964)
- Laub, M.: Funktionelle Morphologie des fetalen,
neonatalen und adolescenten Endometrium.
Eine histochemische Studie.
Inaug.Diss.Mainz 1970
- Linhartova, A. ; A. Stafel:
Zur Morphologie des Ectropiums an der
Portio vaginalis uteri.
Arch.Gynäk. 200 131-141 (1964)
- 63 Linhartova, A. ; A. Stafel:
Morphologische Befunde an der Umwandlungs-
zone der Portio vaginalis uteri
Arch.Gynäk. 200 590-600 (1965)

Morphology of luminal epithelium.

- infantile mouse uterus incubated with
or without estrogen.
Steroids 15/3 413-419 (1970)
- 65 Luksch,R. ; O.Mandausová ; K.Reisenauer:
Unveröffentlichte Studie. Zit: R.Peter
und K.Veselý, Kindergynäkologie
Leipzig 1966
- 66 Martin,L. : C.A.Pinn:
Hormonal regulation of cell division
in epithelial and connective tissues
of the mouse uterus.
J.Endocr. 41 363-371 (1968)
- 67 Martin,L. : C.A.Pinn ; C.M. Pinn:
Effects of progesterone and oestradiol
17 β on the luminal epithelium of the
mouse uterus.
J.Reprod.Fert. 21 461-469 (1970)
- Martius,G.:
Lehrbuch der Geburtshilfe. 7.Aufl.
Stuttgart 1971
- 68 Martius,G.:
Lehrbuch der Gynäkologie. 9.Aufl.
Stuttgart 1968
- 70 Meinrenken,H.:
Die Cervixveränderungen in der Schwangerschaft.
Arch.Gynäk. 187 501-518 (1956)
- Meipalü,V.E. ; M.Kh.Vükmaa:
Morphological changes in the uterus of
guinea pigs in prolonged administration
of sex hormones.
Archiv Patologii, Moskau, 32 43-49 (1970)
- Meyer,R. Die Epithelentwicklung der Cervix und
Portio vaginalis uteri und die Pseudo-
erosionen.
- Die Erosionen und Pseudoerosionen des

Erwachsenen.

Arch.Gynäk. 91 658-691 (1910)

- 74 Meyer,R.: Zur Frage der Entwicklung der menschlichen Vagina IV.

Arch.Gynäk. 165 505-590 (1938)

- 75 Mobbs,B.G.:

The uptake and autoradiographic localisation of tritiated oestradiol in the rat uterus after lokal application.

J.Endocr. 41/1 69-74 (1968)

- 76 Ober,K.G. ; P.Schneppenheim ; C.Kaufmann ; H.Hamperl:
Die Epithelgrenze im Bereich des Isthmus

Arch.Gynäk. 190 346-383 (1958)

- 77 Oeri,R.: Über die Epithelmetaplasie am Uterus,
besonders an Polypen. 57

Z.Geburtshilfe und Gynäk. 384-393 (1906)

- 78 ... :

Morphologische Nachweis von Mitosen am menschlichen Cervixepithel.

Arch.Gynäk. 199 1 - 4 (1963)

- 79 Peter,R. ; K.Veselý:

Kindergynäkologie, Leipzig 1966

- 80 ... :

Schwangerschaftsveränderungen beim Neugeborenen.

Arch.Gynäk. 166 185-187 (1938)

- Philipp,E. ; L.Overbeck:

Die Ultrastruktur des Cervixepithels.

Z.Geburtsh.und Gynäk. 171 159-171 (1969)

Östrogene im Leben der Frau.

Arch.Gynäk. 211 148-181 (1971)

- 81 Podleschka,K.:

Das geburtshilfliche Gutachten im Vater-schaftsprozess. In: Schwalm,H. und G.Döderlein (Hrsg.), Klinik der Frauenheil-kunde und Geburtshilfe Bd. V, München-Berlin-Wien 1966

- Puff, A.: Methode zur planimetrischen Kernvolumenbestimmung an uneinheitlichem Kernmaterial.
Z.wiss.Mikr. 61 210-212 (1952/53)
- Read, B.L. ; M.Coppleson:
Autoradiographische Untersuchungen am normalen und atypischen Plattenepithel der menschlichen Cervix und Vagina.
Arch.Gynäk. 200 172-179 (1964)
- Rosenthal, A.H. ; C.M.Hellmann:
The epithelial changes in the fetal cervix including the role of the reserve cells.
Amer.J.Obstet.Gynec. 64 260-268 (1952)
- Schiff, I.:
The concentration of oestrogens in the blood during pregnancy.
J.of Obstetrics and Gynecology of the British Empire 69 13-17 (1962)
- Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden 2.Aufl.
Berlin-Heidelberg-New York
- Seammon, R.E.:
The prenatal growth and natal involution of the human uterus.
Proc.Soc.exp.Biol. (NY) 23 687-690 (1962)
- Stanborski, J. ; H.Laskowska:
Some observations on the developmental histology of the human foetal uterus.
Biol.Neonat. (Basel) 13 298-314 (1968)
- Stanborski, J. ; H.Laskowska:
Cell renewal in the human cervix uteri. A radiographic study of DNA, RNA, and protein synthesis.
Amer.J.Gynec. 104 647-652 (1969)
- Das Ovar. in: Klinik der Inneren Sekretion.
Labhardt, A. (Hrsg.), Berlin 1970

- 93 Schneppenreiter, F. ; H. Harpell ; J. Wolfstetter ; K. G. :
Die Beziehungen zum Uterus bei der
Placentation. In: Die Geburtshilfe
und Gynäkologie 1961.
Arch. Gynäk. 200 567-611 (1961)
- 94 Stäber, L.: Untersuchungen über die
Placentation bei der Geburt.
- 95 Stäber, L. E. : Untersuchungen über
die Placentation bei der Geburt.
Arch. Gynäk. 200 567-611 (1961)
- 96 Stöber, W. ; H. J. Witt ; M. Arnold:
Teilchengrößemessungen an anorganischen
und biologischen Partikeln.
Zeiss Mitt. 2 281-308 (1962)
- 97 Strauss, G.:
Histoplanimetrische Untersuchungen zu den
graviditätsbedingten Wachstums- und Rück-
bildungserscheinungen der Uterus-
muskulatur.
Arch. Gynäk. 202 49-53 (1965)
- 98 Strauss, G.:
Histoplanimetrische Untersuchungen am
menschlichen Uterus.
Arch. Gynäk. 207 572-600 (1969)
- 99 Tietze, K. W. ; J. Intrathuvassak ; H.-L. Hiersche:
Kerngrößenbestimmung mit dem Teilchen-
größenanalysator. Vergleichbarkeit von
Stichproben verschiedener Untersuchter.
Z. Med. Labortechnik 11 206-211 (1970)
- 100 Tietze, K. W. ; J. Intrathuvassak ; H.-L. Hiersche:
Funktionelle Morphologie der Endometrium-
corpus uteri. Karyometrische Unter-
suchungen vom 5. Fetalmonat bis zum 11.
Lebensjahr.
Arch. Gynäk. 209 331-338 (1970)

- 101 Waldayer,A.:
Anatomie des Menschen I, 5.Aufl.
Berlin 1967
- 102 Walz,W.: Über die Genese der sog. indirekten
Metaplasie im Bereich des Müllerschen
Gangsystems.
Geburtsh. und Gynäk. 151 1 - 21 (1958)
- 103 Wüstenfeld,E.:
Experimentelle Beiträge zur Frage der
Volumenänderungen und Eindringdauer in
der histologischen Technik. I.Mitteilung.
Z.wiss.Mikr. 62 241-247 (1955)
- 104 Wüstenfeld,E.:
Experimentelle Beiträge zur Frage der
Volumenänderungen und Eindringdauer in
der histologischen Technik.
II. - V. Mitteilung.
Z.wiss.Mikr. 63 7 - 15; 86-102; 193-209
(1956/57)
- 105 Zander,J.:Die Hormonbildung in der Placenta und
ihre Bedeutung für die Frucht.
Arch.Gynäk. 198 113-127 (1962)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 14. April 1949 in Ostern 1955 als
Mitarbeiter in der Verwaltung der Stadt
Ostern tätig. Am 1. September 1955 wechselte
ich zur Verwaltung der Stadt Ostern. Am
1. September 1955 wechselte ich auf das Staatl. Neu-
münster-Gymnasium in Birkenfeld über, wo ich
Ostern 1965 die Reifeprüfung ablegte. Nach dem
Wehrdienst begann ich zum Wintersemester 1966 das
Studium der Rechtswissenschaften in Tübingen,
wechselte aus persönlichen Gründen zum Winter-
semester 1967 zur Medizinischen Fakultät der Uni-
versität Mainz über.

Am 4. Okt. 1968 bestand ich die Naturwissenschaftl.
Vorprüfung, am 24. März 1970 die Ärztliche Vor-
prüfung an der Universität Mainz. Am 13. Okt. 1970
legte ich mit einer Ergänzungsprüfung die Zahn-
ärztliche Vorprüfung ab. Im Herbst 1971 erhielt
ich das Thema meiner Promotionsarbeit. Das Ärzt-
liche Staatsexamen bestand ich am 18. Juni 1973.

Von August bis November war ich als Medizinal-
assistent an der II. Medizinischen Klinik der
Universität Mainz tätig. Seit Dezember 1973 ar-
beite ich ebenfalls als Medizinalassistent an der
Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz.

